

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 10316641 A

(43) Date of publication of application: 02.12.1998

(51) Int. Cl. C07C233/55

A61K 31/195, A61K 31/195, A61K 31/335, A61K 31/36, C07C235/38,  
C07C251/48, C07C275/42, C07C317/18, C07C317/22, C07C317/44,  
C07C323/12, C07C323/44, C07C323/62, C07D317/58, C07D319/18

(21) Application number: 10062570

(22) Date of filing: 13.03.1998

(30) Priority: 14.03.1997 JP 09 61378

(71) Applicant: SANKYO CO LTD

(72) Inventor: YOSHIDA AKIRA

ODA KOZO

FURUMOTO HIROSHI

KOGA TEIICHIRO

(54) CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

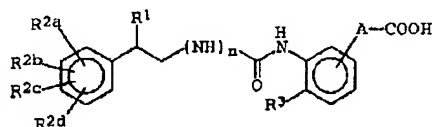
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound useful as a therapeutic agent or a preventive for arteriosclerosis diseases, having excellent apolipoprotein A-1 secretion promoting actions in hepatocytes and oral absorption.

SOLUTION: This compound is shown by the formula (R<sup>1</sup> is a 1-12C alkyl; R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> and R<sup>2d</sup> are each H, a halogen, etc.; R<sup>3</sup> is a 1-6C alkyl; A is a single bond or a 1-6C alkylene; (n) is 0 or 1) such as N-(2-*t*-butyl-5-methoxycarbonyl-3-(2,4-dimethoxyphenyl)octanamide.

The compound is obtained, for example, by reacting an acid chloride of 3-(2,4-dimethoxyphenyl)octanoic acid with 2-*t*-butyl-5-methoxycarbonylaniline to give N-(2-*t*-butyl-5-methoxycarbonyl-3-(2,4-dimethoxyphenyl)octanamide and heating a methanol solution of the compound with an aqueous solution of sodium hydroxide under reflux.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO



Best Available Copy

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-316641

(43) 公開日 平成10年(1998)12月2日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 C 233/55		C 0 7 C 233/55	
A 6 1 K 31/195	A B X	A 6 1 K 31/195	A B X
	A E D		A E D
31/335		31/335	
31/36		31/36	
審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 87 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-62570	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成10年(1998)3月13日	(72) 発明者	吉田 明 神奈川県平塚市中原上宿173 三共株式会 社内
(31) 優先権主張番号	特願平9-61378	(72) 発明者	小田 晃造 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株 式会社社内
(32) 優先日	平9(1997)3月14日	(72) 発明者	古源 寛 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株 式会社社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名) 最終頁に続く

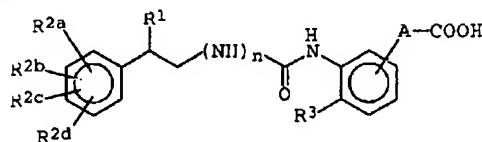
(54) 【発明の名称】 カルボン酸誘導体

(57) 【要約】

【課題】本発明は、優れたアポリポプロテインA-I分泌促進作用を有し、心筋梗塞等の動脈硬化性疾患の治療薬又は予防薬として有用であるカルボン酸誘導体を提供する。

【解決手段】該カルボン酸誘導体は、一般式

【化1】



(I)

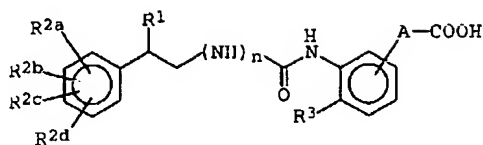
(R<sup>1</sup> : アルキル基 ; R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup> 及び R<sup>2d</sup> : H、ハロゲン、置換可アルキル、置換可アルコキシ基、アルコキシイミノメチル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、シアノ、OH、ホルミル又はアルカノイル基、或は隣接する R<sup>2a</sup> 及び R<sup>2b</sup> が一緒になってアルキレンジオキシ基 ; R<sup>3</sup> : アルキル基 ; A : 単結合又はアルキレン基 ; n : 0 又は 1 ) を有す

る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】一般式

## 【化1】



(I)

〔式中、 $R^1$  は $C_1 - C_{12}$ アルキル基を示し、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、置換基を1個有する $C_1 - C_6$ アルコキシ基〔当該置換基は、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ( $C_1 - C_6$ アルキル)カルバモイル又はジ( $C_1 - C_6$ アルキル)カルバモイルである。〕、 $C_2 - C_7$ アルコキシミノメチル基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニル基、シアノ基、水酸基、ホルミル基又は $C_2 - C_7$ アルカノイル基、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になって $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ基を示し、 $R^3$  は $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、

Aは単結合又は $C_1 - C_6$ アルキレン基を示し、 $n$ は0又は1を示す。〕を有するカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項2】請求項1に於て、 $R^1$  が $C_3 - C_6$ アルキル基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項3】請求項1に於て、 $R^1$  が、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基又はヘキシル基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項4】請求項1に於て、 $R^1$  が、ペンチル基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】請求項1乃至4より選択される一の請求項に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子； $C_1 - C_4$ アルキル基；弗素及び塩素からなる群より同一又は異なって選択される置換基を1乃至3個有する、メチル基若しくはエチル基； $C_1 - C_4$ アルコキシ基；置換基を1個有する $C_1 - C_4$ アルコキシ基〔当該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフォニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ( $C_1 - C_4$ )アルキルカルバモイル又はジ( $C_1 - C_4$ アルキル)カルバモイルである。〕； $C_2 - C_5$ アルコキシミノメチル基； $C_1 - C_4$ アルキル

チオ基； $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル基； $C_1 - C_4$ アルキルスルフォニル基；シアノ基；水酸基；ホルミル基；又は $C_2 - C_4$ アルカノイル基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】請求項1乃至4より選択される一の請求項に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子；弗素原子、塩素原子；メチル基、エチル基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基；N-ブチルカルバモイルメトキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、3-メチルスルフォニルプロポキシ基、3-エチルスルフォニルプロポキシ基、3-メチルスルフォニルアミノプロポキシ基；メトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基；メチルチオ基、エチルチオ基；メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基；メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ブチルスルフォニル基；シアノ基；プロピオニル基、ブチリル基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^{2c}$ が、水素原子；ハロゲン原子； $C_1 - C_4$ アルキル基；弗素及び塩素からなる群より同一又は異なって選択される置換基を1乃至3個有する、メチル基又はエチル基； $C_1 - C_4$ アルコキシ基；置換基を1個有する $C_1 - C_4$ アルコキシ基〔当該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフォニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ( $C_1 - C_4$ アルキル)カルバモイル又はジ( $C_1 - C_4$ アルキル)カルバモイルである。〕； $C_2 - C_6$ アルコキシミノメチル基； $C_1 - C_4$ アルキルチオ基； $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル基； $C_1 - C_4$ アルキルスルフォニル基；シアノ基；水酸基；ホルミル基；又は $C_2 - C_4$ アルカノイル基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項7】請求項1乃至4より選択される一の請求項に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子；弗素原子、塩素原子；メチル基；トリフルオロメチル基；メトキシ基、エトキシ基；メトキシイミノメチル基；又はシアノ基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^{2c}$ が、水素原子；ハロゲン原子；メチル基、エチル基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオ

ロエチル基；メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基；置換基を1個有する、メトキシ基、エトキシ基若しくはプロボキシ基（当該置換基は、メトキシ、エトキシ、メチルスルフォニル、エチルスルフォニル、メチルスルフォニルアミノ、エチルスルフォニルアミノ、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル若しくはN、N-ジエチルカルバモイルである。）；メトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基；メチルチオ基、エチルチオ基；メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ブチルスルフォニル基；シアノ基；或はプロピオニル基又はブチリル基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項8】請求項1乃至4より選択される一の請求項に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、メトキシイミノメチル基又はシアノ基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^{2c}$ が、水素原子、弗素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基、メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ブチルスルフォニル基、プロピオニル基又はブチリル基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項9】請求項1乃至4より選択される一の請求項に於て、 $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が、同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はメトキシ基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^{2c}$ が、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルスルフォニル基又はブチリル基であり、 $R^{2d}$ が水素原子、弗素原子、塩素原子又はメトキシ基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項10】請求項1乃至4より選択される一の請求項に於て、 $R^{2a}$ 及び $R^{2c}$ がメトキシ基であり、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子又はメトキシ基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項11】請求項1乃至10より選択される一の請求項に於て、 $R^3$ が $C_2-C_4$ アルキル基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項12】請求項1乃至10より選択される一の請求項に於て、 $R^3$ がイソプロピル基又は $\alpha$ -ブチル基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項13】請求項1乃至10より選択される一の請求項に於て、 $R^3$ が $\alpha$ -ブチル基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項14】請求項1乃至13より選択される一の請

求項に於て、Aが、単結合又は $C_1-C_4$ アルキレン基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項15】請求項1乃至13より選択される一の請求項に於て、Aが、単結合、メチレン基又はエチレン基であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項16】請求項1乃至13より選択される一の請求項に於て、Aが単結合であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項17】請求項1乃至16より選択される一の請求項に於て、nが0であるカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩。

【請求項18】N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピルスルフォニルフェニル)-5-メチルヘキサンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)オクタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-ブチリル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,3-エチレンジオキシフェニル)オクタンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ノナンアミド、

N-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピルスルフォニルフェニル)ノナンアミド、又はN-(2- $\alpha$ -ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピルスルフォニルフェニル)ノナンアミド或はそれらの薬理上許容される塩。



【請求項19】請求項1乃至18より選択される一の請求項に記載のカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするアポリポプロテインA-I分泌促進剤。

【請求項20】請求項1乃至18より選択される一の請求項に記載のカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とする動脈硬化性疾患治療薬又は予防薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、肝細胞に於て優れたアポリポプロテインA-I（以下アポA-Iと略す）分泌促進作用を有するカルボン酸誘導体又はその薬理上許容される塩或はそれらを有効成分とする、心筋梗塞等の動脈硬化性疾患の治療薬又は予防薬に関する。

【0002】

【従来の技術】粥状動脈硬化症は、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患の成因の中で、最も重要な位置を占めている。粥状動脈硬化症の主な原因として、血管内皮細胞下において泡沫細胞がコレステロールを蓄積することが挙げられる。通常、生体内では泡沫細胞などの抹消組織に蓄積した過剰のコレステロールは、高比重リポ蛋白質（以下HDLと略す）により引き抜かれ、肝臓に逆転送され、そこで胆汁酸に異化されることにより最終的に体外に排泄されている。一方、HDLの血中レベルが冠動脈疾患の発症頻度と逆相関することも知られており、血中のHDLを上昇させることは冠動脈疾患の治療又は予防に有効であると考えられている。ところで、HDLは肝臓及び小腸で合成分泌されるアポA-Iが成熟してできることが知られており、アポA-Iの分泌を促進させる物質は、血中のHDLを上昇させ、動脈硬化性疾患の治療及び予防に有効であることが期待されている。アポA-Iを分泌促進させる物質としては、アーティアリオスクレロシス・アンド・トロンボシス、第13巻、第1505頁（1993年）[Arteriosclerosis and thrombosis, 13, 1505 (1993).]にレチノイン酸誘導体等が記載されている。

【0003】

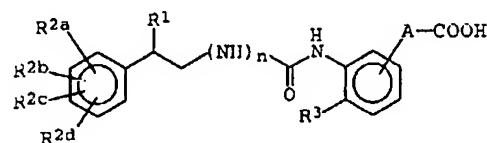
【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、優れたアポA-I分泌促進作用を有する化合物の開発を目指し、種々のカルボン酸誘導体の合成とその薬理活性について、長年に亘り鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するカルボン酸誘導体が、肝細胞における優れたアポA-I分泌促進作用を有し、且つ優れた経口吸収性を示し、心筋梗塞等の動脈硬化性疾患に対する治療効果又は予防効果（特に治療効果）を有することを見だし、本発明を完成した。本発明は、優れたアポA-I分泌促進作用を有するカルボン酸誘導体、その製法並びにその合成に有用な中間体及びそれを有効成分とするアポA-I分泌促進剤を提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明のカルボン酸誘導体は、一般式（I）を有する。

【0005】

【化2】



(I)

【0006】上記式中、R<sup>1</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル基を示し、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>及びR<sup>2d</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、ハロゲンC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ基、置換基を1個有するC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ基〔当該置換基は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルフォニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ（C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル）カルバモイル又はジ（C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル）カルバモイルである。〕、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシイミノメチル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルフォニル基、シアノ基、水酸基、ホルミル基又はC<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルカノイル基、或は隣接するR<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>が一緒になってC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキレンジオキシ基を示し、R<sup>3</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基を示し、Aは単結合又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレン基を示し、nは0又は1を示す。

【0007】また、本発明のアポA-I分泌促進剤の有効成分は、一般式（I）を有するカルボン酸誘導体である。

【0008】上記一般式（I）に於て、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>及びR<sup>2d</sup>の定義における「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、好適には弗素原子又は塩素原子である。

【0009】上記に於て、R<sup>1</sup>の定義における「C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル基」は、炭素数1乃至12個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、

5-メチルヘキシル基、1-プロピルブチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-プロピルペンチル基、2-エチルヘキシル基、5, 5-ジメチルヘキシル基、ノニル基、3-メチルオクチル基、4-メチルオクチル基、5-メチルオクチル基、6-メチルオクチル基、1-プロピルヘキシル基、2-エチルヘプチル基、6, 6-ジメチルヘプチル基、デシル基、1-メチルノニル基、3-メチルノニル基、8-メチルノニル基、3-エチルオクチル基、3, 7-ジメチルオクチル基、7, 7-ジメチルオクチル基、ウンデシル基又はドデシル基であり得、好適には $C_3 - C_6$  アルキル基であり、更に好適にはブチル基、イソブチル基、ペンチル基又はヘキシル基であり、特に好適にはペンチル基である。

【0010】上記に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及び $R^3$ の定義における「 $C_1 - C_6$  アルキル基」は、上記「 $C_1 - C_{12}$  アルキル基」のうち、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基であり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ は、好適には、 $C_1 - C_4$  アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基であり、特に好適にはメチル基である。又、 $R^3$ は好適には $C_2 - C_4$  アルキル基であり、更に好適にはイソプロピル基又は $t$ -ブチル基であり、特に好適には $t$ -ブチル基である。

【0011】上記に於て、Aの定義における「 $C_1 - C_6$  アルキレン基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖のアルキレン基を示し、例えば、メチレン基、メチルメチレン基、ジメチルメチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、ペンタメチレン基又はヘキサメチレン基であり得、好適には、 $C_1 - C_4$  アルキレン基であり、更に好適には、メチレン基、エチレン基又はジメチルメチレン基であり、より更に好適にはメチレン基又はエチレン基であり、特に好適にはメチレン基である。

【0012】上記に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ の定義における「ハロゲン $C_1 - C_6$  アルキル基」は、前記「ハロゲン原子」から同一又は異なって選択される1乃至3個のハロゲン原子が前記「 $C_1 - C_6$  アルキル基」に結合した基を示し、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、ジブロモメチル基、2-ブロモエチル基、2, 2-ジブロモエチル基、2-ブロモブチル基、2-ヨード- $t$ -ブチル基、5-フルオロペンチル基又は4-クロロヘキシル基であり得、好適には、弗素及び塩素からなる群より同一又は異なって選択される置換基を1乃至3個有する、メチル基又はエチル基であり、更に好適には、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、特に好適にはトリフルオロメチル基である。

【0013】上記に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 及びそれらに含まれる置換基の定義における「 $C_1 - C_6$  アルコキシ基」は、前記「 $C_1 - C_6$  アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、 $s$ -ブトキシ基、 $t$ -ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペントキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、2-メチルペトキシ基、1-メチルペントキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基又は2-エチルブトキシ基であり得、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ は、好適には $C_1 - C_4$  アルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ基、エトキシ基又はプロポキシ基であり、より更に好適にはメトキシ基又はエトキシ基であり、特に好適にはメトキシ基である。また、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 又は $R^{2d}$ に含まれる置換基は、好適には $C_1 - C_4$  アルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ基又はエトキシ基である。

【0014】上記に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ の定義における「置換基を1個有する $C_1 - C_6$  アルコキシ基」[当該置換基は、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_6$  アルキルスルフォニル、 $C_1 - C_6$  アルキルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ( $C_1 - C_6$  アルキル)カルバモイル又はジ( $C_1 - C_6$  アルキル)カルバモイルである。]は、前記又は後記の当該置換基群より選択される置換基を1個有する前記「 $C_1 - C_6$  アルコキシ基」を示し、例えば、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、プロポキシメトキシ基、ブトキシメトキシ基、メチルチオメトキシ基、エチルチオメトキシ基、プロピルチオメトキシ基、メチルスルフィニルメトキシ基、エチルスルフィニルメトキシ基、エチルスルフォニルメトキシ基、プロピルスルフォニルメトキシ基、ブチルスルフォニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、 $N$ -プロピルカルバモイルメトキシ基、 $N$ -ブチルカルバモイルメトキシ基、 $N$ ,  $N$ -ジエチルカルバモイルメトキシ基、1-メトキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、2-プロポキシエトキシ基、2-ブトキシエトキシ基、2-メチルチオエトキシ基、2-エチルチオエトキシ基、2-ブ

ロピルチオエトキシ基、2-メチルスルフィニルエトキシ基、2-エチルスルフィニルエトキシ基、2-メチルスルフォニルエトキシ基、2-エチルスルフォニルエトキシ基、2-プロピルスルフォニルエトキシ基、2-ブチルスルフォニルエトキシ基、2-メチルスルフォニルアミノエトキシ基、2-エチルスルフォニルアミノエトキシ基、2-カルバモイルエトキシ基、2-N-プロピルカルバモイルエトキシ基、2-N-ブチルカルバモイルエトキシ基、2-N, N-ジエチルカルバモイルエトキシ基、1-メトキシプロポキシ基、2-メトキシプロポキシ基、3-メトキシプロポキシ基、3-エトキシプロポキシ基、3-プロポキシプロポキシ基、3-ブトキシプロポキシ基、3-メチルチオプロポキシ基、3-エチルチオプロポキシ基、3-プロピルチオプロポキシ基、3-メチルスルフィニルプロポキシ基、3-エチルスルフィニルプロポキシ基、3-メチルスルフォニルプロポキシ基、3-エチルスルフォニルプロポキシ基、3-プロピルスルフォニルプロポキシ基、3-ブチルスルフォニルプロポキシ基、3-メチルスルフォニルアミノプロポキシ基、3-エチルスルフォニルアミノプロポキシ基、3-カルバモイルプロポキシ基、3-N-プロピルカルバモイルプロポキシ基、3-N-ブチルカルバモイルプロポキシ基、3-N, N-ジエチルカルバモイルプロポキシ基、4-メトキシブトキシ基、4-エトキシブトキシ基、4-メチルスルフォニルブトキシ基、4-エチルスルフォニルブトキシ基、4-プロピルスルフォニルブトキシ基、4-メチルスルフォニルアミノブトキシ基、4-N-ブチルカルバモイルブトキシ基、4-N, N-ジエチルカルバモイルブトキシ基又は6-カルバモイルヘキシルオキシ基であり得、好適には、置換基を1個有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基〔当該置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルフォニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルバモイル又はジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)カルバモイルである。〕であり、更に好適には、置換基を1個有する、メトキシ基、エトキシ基又はプロポキシ基(当該置換基は、メトキシ、エトキシ、メチルスルフォニル、エチルスルフォニル、メチルスルフォニルアミノ、エチルスルフォニルアミノ、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル又はN, N-ジエチルカルバモイルである。)であり、特に好適には、N-ブチルカルバモイルメトキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、3-メチルスルフォニルプロポキシ基、3-プロピルスルフォニルプロポキシ基又は3-メチルスルフォニルアミノプロポキシ基であり、最も好適には、2-メトキシエトキシ基又は2

-エトキシエトキシ基である。

【0015】上記に於て、R<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>の定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレンジオキシ基」は、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基又はトリメチレンジオキシ基であり得、好適にはメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基である。

【0016】上記に於て、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>及びR<sup>2d</sup>の定義における「C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシミノメチル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」がイミノメチル基に結合した基を示し、例えば、メトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基、プロポキシイミノメチル基、イソプロポキシイミノメチル基、ブトキシイミノメチル基、イソブトキシイミノメチル基、s-ブトキシイミノメチル基、t-ブトキシイミノメチル基、ペントキシイミノメチル基、イソペントキシイミノメチル基、2-メチルブトキシイミノメチル基、ネオペントキシイミノメチル基、1-エチルプロポキシイミノメチル基、ヘキシルオキシイミノメチル基、4-メチルペントキシイミノメチル基、3-メチルペントキシイミノメチル基、2-メチルペントキシイミノメチル基、1-メチルペントキシイミノメチル基、3, 3-ジメチルブトキシイミノメチル基、2, 2-ジメチルブトキシイミノメチル基、1, 1-ジメチルブトキシイミノメチル基、1, 2-ジメチルブトキシイミノメチル基、1, 3-ジメチルブトキシイミノメチル基、2, 3-ジメチルブトキシイミノメチル基又は2-エチルブトキシイミノメチル基であり得、好適にはC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシイミノメチル基であり、更に好適にはメトキシイミノメチル基又はエトキシイミノメチル基であり、特に好適にはメトキシイミノメチル基である。

【0017】上記に於て、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>及びそれらに含まれる置換基の定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、s-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、4-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基であり得、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ基であり、特に好適にはメチルチオ基又はエチルチオ基である。

【0018】上記に於て、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>及びそれらに含まれる置換基の定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル

基」がスルフィニル基に結合した基を示し、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、s-ブチルスルフィニル基、t-ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、イソペンチルスルフィニル基、2-メチルブチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、1-エチルプロピルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、4-メチルペンチルスルフィニル基、3-メチルペンチルスルフィニル基、2-メチルペンチルスルフィニル基、1-メチルペンチルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 1-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2-エチルブチルスルフィニル基であり得、好適にはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルスルフィニル基であり、特に好適にはメチルスルフィニル基又はエチルスルフィニル基である。

【0019】上記に於て、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>及びそれらに含まれる置換基の定義における「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルフォニル基」は、前記「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基」がスルフォニル基に結合した基を示し、例えば、メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ブチルスルフォニル基、イソブチルスルフォニル基、s-ブチルスルフォニル基、t-ブチルスルフォニル基、ペンチルスルフォニル基、イソペンチルスルフォニル基、2-メチルブチルスルフォニル基、ネオペンチルスルフォニル基、1-エチルプロピルスルフォニル基、ヘキシルスルフォニル基、4-メチルペンチルスルフォニル基、3-メチルペンチルスルフォニル基、2-メチルペンチルスルフォニル基、1-メチルペンチルスルフォニル基、3, 3-ジメチルブチルスルフォニル基、2, 2-ジメチルブチルスルフォニル基、1, 1-ジメチルブチルスルフォニル基、1, 2-ジメチルブチルスルフォニル基、1, 3-ジメチルブチルスルフォニル基、2, 3-ジメチルブチルスルフォニル基、2-エチルブチルスルフォニル基であり得、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>及びR<sup>2d</sup>は、好適にはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルスルフォニル基であり、更に好適にはメチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基又はブチルスルフォニル基であり、特に好適にはイソプロピルスルフォニル基である。また、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>又はR<sup>2d</sup>に含まれる置換基は、好適にはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルスルフォニル基であり、特に好適にはメチルスルフォニル基又はエチルスルフォニル基である。

【0020】上記に於て、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>又はR<sup>2d</sup>に含まれる置換基の定義における「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルフォニルアミノ基」は、前記「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルス

ルフォニル基」がアミノ基に結合した基を示し、例えば、メチルスルフォニルアミノ基、エチルスルフォニルアミノ基、プロピルスルフォニルアミノ基、イソプロピルスルフォニルアミノ基、ブチルスルフォニルアミノ基、イソブチルスルフォニルアミノ基、s-ブチルスルフォニルアミノ基、t-ブチルスルフォニルアミノ基、ペンチルスルフォニルアミノ基、イソペンチルスルフォニルアミノ基、2-メチルブチルスルフォニルアミノ基、ネオペンチルスルフォニルアミノ基、1-エチルプロピルスルフォニルアミノ基、ヘキシルスルフォニルアミノ基、4-メチルペンチルスルフォニルアミノ基、3-メチルペンチルスルフォニルアミノ基、2-メチルペンチルスルフォニルアミノ基、1-メチルペンチルスルフォニルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルスルフォニルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルスルフォニルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルスルフォニルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルスルフォニルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルスルフォニルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルスルフォニルアミノ基、2-エチルブチルスルフォニルアミノ基であり得、好適にはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルスルフォニルアミノ基であり、特に好適にはメチルスルフォニルアミノ基又はエチルスルフォニルアミノ基である。

【0021】上記に於て、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>又はR<sup>2d</sup>に含まれる置換基の定義における「モノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)カルバモイル基」は、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、s-ブチルカルバモイル基、t-ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基又はヘキシルカルバモイル基であり得、好適にはモノ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルカルバモイル基であり、特に好適にはプロピルカルバモイル基又はブチルカルバモイル基である。

【0022】上記に於て、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>又はR<sup>2d</sup>に含まれる置換基の定義における「ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)カルバモイル基」は、例えば、N, N-ジメチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-イソプロピルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジプロピルカルバモイル基、N, N-ジイソプロピルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N, N-ジイソブチルカルバモイル基、N, N-ジ-s-ブチルカルバモイル基、N, N-ジ-t-ブチルカルバモイル基、N, N-ジペンチルカルバモイル基又はN, N-ジヘキシルカルバモイル基であり得、好適にはジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)カルバモイル基であり、更に好適にはN, N-ジメチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基又はN, N-ジエチルカルバモイル基であり、特に好適にはN, N-ジエチルカルバモイル基であ

る。

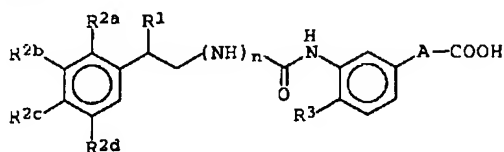
【0023】上記に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ の定義における「 $C_2 - C_7$  アルカノイル基」は、炭素数2乃至7個の直鎖又は分枝鎖のアルカノイル基を示し、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヒバロイル基又はヘキサノイル基であり得、好適には $C_2 - C_4$  アルカノイル基であり、更に好適にはプロピオニル基又はブチリル基であり、特に好適にはブチリル基である。

【0024】上記に於て、 $n$ は好適には0である。

【0025】本発明の化合物(I)に於て、好適な化合物は、一般式(Ia)、

【0026】

【化3】



(Ia)

【0027】(上記式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^3$ 、 $A$ 及び $n$ は前記と同意義を示す。)を有するものである。

【0028】本発明の化合物(I)は、常法に従って塩基で処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、化合物(I)を溶媒中〔例えばエーテル類(特にエーテル又はテトラヒドロフラン)或はアルコール類(特にメタノール又はエタノール)〕、相当する塩基と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としてはナトリウム塩又はカリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩又はマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩或はグアニジン、トリエチルアミン又はジシクロヘキシルアミン等の有機塩基塩を挙げることができる。

【0029】又、本発明の化合物(I)又はそれらの塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水を含む化合物塩も本発明に包含される。

【0030】本発明の化合物(I)又はそれらの塩は、分子内に不斉炭素有し、各々が、 $R$ 配位、 $S$ 配位である立体異性体が存在する場合があるが、その各々、或はそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

【0031】前記一般式(I)を有する化合物に於て、好適には、(1)  $R^1$  が、 $C_3 - C_6$  アルキル基である化合物、(2)  $R^1$  が、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基又はヘキシル基である化合物、(3)  $R^1$  が、ペンチル基である化合物、(4)  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R$

$^{2c}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子； $C_1 - C_4$  アルキル基；弗素及び塩素からなる群より同一又は異なって選択される置換基を1乃至3個有する、メチル基若しくはエチル基； $C_1 - C_4$  アルコキシ基；置換基を1個有する $C_1 - C_4$  アルコキシ基〔当該置換基は、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、 $C_1 - C_4$  アルキルスルフォニル、 $C_1 - C_4$  アルキルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ( $C_1 - C_4$ )アルキルカルバモイル又はジ( $C_1 - C_4$  アルキル)カルバモイルである。〕； $C_2 - C_5$  アルコキシイミノメチル基； $C_1 - C_4$  アルキルチオ基； $C_1 - C_4$  アルキルスルフィニル基； $C_1 - C_4$  アルキルスルフォニル基；シアノ基；水酸基；ホルミル基；又は $C_2 - C_4$  アルカノイル基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基である化合物、(5)  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子；弗素原子、塩素原子；メチル基、エチル基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基；メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基； $N$ -ブチルカルバモイルメトキシ基、 $N$ 、 $N$ -ジエチルカルバモイルメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-メトキシプロボキシ基、3-メチルスルフォニルプロボキシ基、3-エチルスルフォニルプロボキシ基、3-メチルスルフォニルアミノプロボキシ基；メトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基；メチルチオ基、エチルチオ基；メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基；メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ブチルスルフォニル基；シアノ基；プロピオニル基、ブチリル基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^{2c}$ が、水素原子；ハロゲン原子； $C_1 - C_4$  アルキル基；弗素及び塩素からなる群より同一又は異なって選択される置換基を1乃至3個有する、メチル基又はエチル基； $C_1 - C_4$  アルコキシ基；置換基を1個有する $C_1 - C_4$  アルコキシ基〔当該置換基は、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、 $C_1 - C_4$  アルキルスルフォニル、 $C_1 - C_4$  アルキルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ( $C_1 - C_4$  アルキル)カルバモイル又はジ( $C_1 - C_4$  アルキル)カルバモイルである。〕； $C_2 - C_5$  アルコキシイミノメチル基； $C_1 - C_4$  アルキルチオ基； $C_1 - C_4$  アルキルスルフィニル基； $C_1 - C_4$  アルキルスルフォニル基；シアノ基；水酸基；ホルミル基；又は $C_2 - C_4$  アルカノイル基である化合物、(6)  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子；弗素原子、塩

素原子；メチル基；トリフルオロメチル基；メトキシ基、エトキシ基；メトキシイミノメチル基；又はシアノ基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^{2c}$ が、水素原子；ハロゲン原子；メチル基、エチル基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基；置換基を1個有する、メトキシ基、エトキシ基若しくはプロポキシ基（当該置換基は、メトキシ、エトキシ、メチルスルフォニル、エチルスルフォニル、メチルスルフォニルアミノ、エチルスルフォニルアミノ、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル若しくはN, N-ジエチルカルバモイルである。）；メトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基；メチルチオ基、エチルチオ基；メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ブチルスルフォニル基；シアノ基；或はプロピオニル基又はブチリル基である化合物、(7)  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、メトキシイミノメチル基又はシアノ基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^{2c}$ が、水素原子、弗素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ブチルスルフォニル基、プロピオニル基又はブチリル基である化合物、

(8)  $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が、同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はメトキシ基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^{2c}$ が、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルスルフォニル基又はブチリル基であり、 $R^{2d}$ が水素原子、弗素原子、塩素原子又はメトキシ基である化合物、(9)  $R^{2a}$ 及び $R^{2c}$ がメトキシ基であり、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子又はメトキシ基である化合物、(10)  $R^3$ が $C_2 - C_4$ アルキル基である化合物、(11)  $R^3$ がイソプロピル基又は $t$ -ブチル基である化合物、(12)  $R^3$ が $t$ -ブチル基である化合物、(13)

Aが、単結合又は $C_1 - C_4$ アルキレン基である化合物、(14) Aが、単結合、メチレン基又はエチレン基である化合物、(15) Aが単結合である化合物、(16) nが0である化合物を挙げることができ、 $R^1$ に関しては、(1)から(3)の順で好適な順位が上がり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ に関しては、(4)か

ら(9)の順で好適な順位が上がり、 $R^3$ に関しては、(10)から(12)の順で好適な順位が上がり、Aに関しては、(13)から(15)の順で好適な順位が上がる。

【0032】また、前記一般式(I)を有する化合物としては、(1)-(3)、(4)-(9)、(10)-(12)、(13)-(15)及び(16)からなる群から2乃至5を選択し、それらを任意に組み合わせたものを挙げることもでき、その組み合わせに於ける好適なものとしては、例えば、(17)  $R^1$ が、 $C_3 - C_6$ アルキル基であり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子； $C_1 - C_4$ アルキル基；弗素及び塩素からなる群より同一又は異なって選択される置換基を1乃至3個有する、メチル基若しくはエチル基； $C_1 - C_4$ アルコキシ基；置換基を1個有する $C_1 - C_4$ アルコキシ基〔当該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフォニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ( $C_1 - C_4$ )アルキルカルバモイル又はジ( $C_1 - C_4$ アルキル)カルバモイルである。〕； $C_2 - C_5$ アルコキシイミノメチル基； $C_1 - C_4$ アルキルチオ基； $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル基； $C_1 - C_4$ アルキルスルフォニル基；シアノ基；水酸基；ホルミル基；又は $C_2 - C_4$ アルカノイル基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^3$ が $C_2 - C_4$ アルキル基である化合物、(18)  $R^1$ が、 $C_3 - C_6$ アルキル基であり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素原子；弗素原子、塩素原子；メチル基、エチル基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基；N-ブチルカルバモイルメトキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、3-メチルスルフォニルプロポキシ基、3-エチルスルフォニルプロポキシ基、3-メチルスルフォニルアミノプロポキシ基；メトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基；メチルチオ基、エチルチオ基；メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基；メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ブチルスルフォニル基；シアノ基；プロピオニル基、ブチリル基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R^{2c}$ が、水素原子；ハロゲン原子； $C_1 - C_4$ アルキル基；弗素及び塩素からなる群より同一又は異なって選択される置換基を1乃至3個有する、メチル基又はエチル基； $C_1 - C_4$ アル

コキシ基；置換基を1個有する $C_1 - C_4$  アルコキシ基  
 [当該置換基は、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、メチルチオ、  
 エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニ  
 ル、 $C_1 - C_4$  アルキルスルフォニル、 $C_1 - C_4$  アル  
 キルスルフォニルアミノ、カルバモイル、モノ( $C_1 -$   
 $C_4$  アルキル)カルバモイル又はジ( $C_1 - C_4$  アルキ  
 ル)カルバモイルである。]； $C_2 - C_5$  アルコキシイ  
 ミノメチル基； $C_1 - C_4$  アルキルチオ基； $C_1 - C_4$   
 アルキルスルフィニル基； $C_1 - C_4$  アルキルスルフォ  
 ニル基；シアノ基；水酸基；ホルミル基；又は $C_2 - C$   
 $_4$  アルカノイル基であり、 $R^3$  が $C_2 - C_4$  アルキル基  
 であり、Aが、単結合又は $C_1 - C_4$  アルキレン基であ  
 る化合物、(19)  $R^1$  が、 $C_3 - C_6$  アルキル基で  
 あり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異なって、水素  
 原子；弗素原子；塩素原子；メチル基；トリフルオロメ  
 チル基；メトキシ基、エトキシ基；メトキシイミノメチ  
 ル基；又はシアノ基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R$   
 $^{2b}$ が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオ  
 キシ基であり、 $R^{2c}$ が、水素原子；ハロゲン原子；メチ  
 ル基、エチル基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル  
 基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、  
 2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオ  
 ロエチル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基；  
 置換基を1個有するメトキシ基、置換基を1個有するエ  
 トキシ基若しくは置換基を1個有するプロポキシ基(当  
 該置換基は、メトキシ、エトキシ、メチルスルフォニ  
 ル、エチルスルフォニル、メチルスルフォニルアミノ、  
 エチルスルフォニルアミノ、プロピルカルバモイル、ブ  
 チルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N  
 -エチル-N-メチルカルバモイル若しくはN, N-ジ  
 エチルカルバモイルである。)；メトキシイミノメチル  
 基、エトキシイミノメチル基；メチルチオ基、エチルチ  
 オ基；メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、  
 プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル  
 基、ブチルスルフォニル基；シアノ基；或はプロピオニ  
 ル基又はブチリル基であり、 $R^3$  がイソプロピル基又は  
 t-ブチル基であり、Aが、単結合又は $C_1 - C_4$  アル  
 キレン基である化合物、(20)  $R^1$  が、 $C_3 - C_6$   
 アルキル基であり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異  
 なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、ト  
 リフルオロメチル基、メトキシ基、メトキシイミノメチ  
 ル基又はシアノ基であるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$   
 が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキ  
 シ基であり、 $R^{2c}$ が、水素原子、弗素原子、塩素原子、  
 トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロ  
 ポキシ基、メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル  
 基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニ

ル基、ブチルスルフォニル基、プロピオニル基又はブチ  
 リル基であり、 $R^3$  がイソプロピル基又はt-ブチル基  
 であり、Aが、単結合、メチレン基又はエチレン基であ  
 る化合物、(21)  $R^1$  が、ブチル基、イソブチル  
 基、ペンチル基又はヘキシル基であり、 $R^{2a}$ 及び $R$   
 $^{2b}$ が、同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原  
 子、メチル基、トリフルオロメチル基又はメトキシ基で  
 あるか、或は隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になってメチ  
 レンジオキシ基又はエチレンジオキシ基であり、 $R$   
 $^{2c}$ が、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ  
 基、イソプロピルスルフォニル基又はブチリル基であ  
 り、 $R^{2d}$ が水素原子、弗素原子、塩素原子又はメトキシ  
 基であり、 $R^3$  がt-ブチル基であり、Aが、単結合、  
 メチレン基又はエチレン基であり、nが0である化合  
 物、(22)  $R^1$  が、ペンチル基であり、 $R^{2a}$ 及び $R$   
 $^{2c}$ がメトキシ基であり、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ が、同一又は異な  
 って、水素原子又はメトキシ基であり、 $R^3$  がt-ブチ  
 ル基であり、Aが単結合であり、nが0である化合物を  
 挙げることができ、上記に関しては、(17)から(2  
 2)の順で好適な順位が上がる。

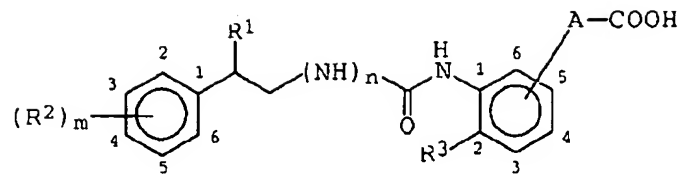
【0033】本発明の代表化合物としては、例えば、以  
 下の表に記載する化合物を挙げることができるが、本発  
 明はこれらの化合物に限定されるものではない。表中の  
 略号は以下の通りである。

## 【0034】

Ac	:	アセチル基
Bu	:	ブチル基
i Bu	:	イソブチル基
t Bu	:	ターシャリーブチル基
Byr	:	ブチリル基
i Byr	:	イソブチリル基
Dc	:	デシル基
Ddc	:	ドデシル基
Et	:	エチル基
Hx	:	ヘキシル基
Hp	:	ヘプチル基
Me	:	メチル基
Nn	:	ノニル基
Oc	:	オクチル基
Pn	:	ペンチル基
i Pn	:	イソペンチル基
Pr	:	プロピル基
i Pr	:	イソプロピル基
Prn	:	プロピオニル基
Udc	:	ウンデシル基

## 【0035】

## 【化4】



(Ib)

【0036】但し、上記に於てmは1乃至4の整数を示し、 $(R^2)_m$ は、全体でベンゼン環上の一つの置換基、二つの置換基、三つの置換基又は四つの置換基を示す。

す。

【0037】

【表1】

化合物 番号	$R^1$	$(R^2)_m$	$R^3$	ACOOH	n
1	Me	H	Me	2-COOH	0
2	Me	H	Et	3-COOH	0
3	Me	H	Pr	4-COOH	0
4	Me	H	iPr	5-COOH	0
5	Me	H	tBu	5-COOH	0
6	Et	H	iPr	5-COOH	0
7	Et	H	tBu	5-COOH	0
8	Pr	H	iPr	5-COOH	0
9	Pr	H	tBu	5-COOH	0
10	Pr	2-F	tBu	5-COOH	0
11	Pr	3-Cl	tBu	5-COOH	0
12	Pr	4-Me	tBu	5-COOH	0
13	Pr	5-CF <sub>3</sub>	tBu	5-COOH	0
14	Pr	4-OMe	tBu	5-COOH	0
15	Pr	4-OCH <sub>2</sub> OMe	tBu	5-COOH	0
16	Pr	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SMe	tBu	5-COOH	0
17	Pr	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O)Me	tBu	5-COOH	0
18	Pr	4-OCH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-COOH	0
19	Pr	4-OCH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	tBu	5-COOH	0
20	Pr	4-OCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	tBu	5-COOH	0
21	Pr	4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-COOH	0
22	Pr	4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	tBu	5-COOH	0
23	Pr	5-CH=NOMe	tBu	5-COOH	0
24	Pr	2-SMe	tBu	5-COOH	0
25	Pr	3-S(O)Me	tBu	5-COOH	0
26	Pr	4-SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-COOH	0
27	Pr	5-CN	tBu	5-COOH	0
28	Pr	6-OH	tBu	5-COOH	0
29	Pr	2-CHO	tBu	5-COOH	0
30	Pr	3-Prn	tBu	5-COOH	0
31	Pr	4-Byr	tBu	5-COOH	0
32	Pr	4-Byr	Pn	5-COOH	0
33	Pr	4-Byr	Hx	5-COOH	0
34	Pr	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-COOH	0
35	Pr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
36	Pr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0



37	Pr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
38	Pr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
39	Pr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
40	Pr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
41	Pr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
42	Pr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
43	Pr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
44	Pr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
45	Pr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
46	Pr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
47	Pr	2-OMe, 5-OMe	tBu	5-COOH	0
48	Pr	2-OMe, 6-OMe	tBu	5-COOH	0
49	Pr	3-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
50	Pr	3-OMe, 5-OMe	tBu	5-COOH	0
51	Pr	3-OMe, 6-OMe	tBu	5-COOH	0
52	Pr	4-OMe, 5-OMe	tBu	5-COOH	0
53	Pr	4-OMe, 6-OMe	tBu	5-COOH	0
54	Pr	5-OMe, 6-OMe	tBu	5-COOH	0
55	Pr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-COOH	0
56	Pr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
57	Pr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
58	Pr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-COOH	0
59	Pr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
60	Pr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
61	Pr	2-OMe, 3-Byr	iPr	5-COOH	0
62	Pr	2-OMe, 3-Byr	tBu	5-COOH	0
63	Pr	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-COOH	0
64	Pr	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
65	Pr	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
66	Pr	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-COOH	1
67	Pr	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
68	Pr	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
69	Pr	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-COOH	0
70	Pr	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
71	Pr	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
72	Pr	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-COOH	1
73	Pr	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
74	Pr	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
75	Pr	2-OMe, 5-Byr	tBu	5-COOH	0
76	Pr	2-OMe, 6-Byr	tBu	5-COOH	0
77	Pr	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-COOH	0
78	Pr	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
79	Pr	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
80	Pr	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-COOH	1
81	Pr	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
82	Pr	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
83	Pr	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-COOH	0
84	Pr	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
85	Pr	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
86	Pr	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-COOH	1

87	Pr	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
88	Pr	2-OMe, 4-jByr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
89	Pr	2-OMe, 5-jByr	tBu	5-COOH	0
90	Pr	2-OMe, 6-jByr	tBu	5-COOH	0
91	iPr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
92	iPr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
93	iPr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
94	iPr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
95	iPr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
96	iPr	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
97	iPr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
98	iPr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
99	iPr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
100	iPr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
101	iPr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
102	iPr	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
103	iPr	2-OMe, 5-OMe	tBu	5-COOH	1
104	iPr	2-OMe, 6-OMe	tBu	5-COOH	1
105	iPr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	0
106	iPr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
107	iPr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
108	iPr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	0
109	iPr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
110	iPr	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
111	Bu	2-Cl	iPr	5-COOH	0
112	Bu	2-Cl	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
113	Bu	2-Cl	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
114	Bu	2-Cl	tBu	5-COOH	0
115	Bu	2-Cl	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
116	Bu	2-Cl	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
117	Bu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
118	Bu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
119	Bu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
120	Bu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
121	Bu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
122	Bu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
123	Bu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
124	Bu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
125	Bu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
126	Bu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
127	Bu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
128	Bu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
129	Bu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
130	Bu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
131	Bu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
132	Bu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
133	Bu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
134	Bu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
135	Bu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-COOH	0

136	Bu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
137	Bu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
138	Bu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
139	Bu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
140	Bu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
141	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-COOH	0
142	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
143	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
144	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-COOH	1
145	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
146	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
147	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-COOH	0
148	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
149	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
150	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-COOH	1
151	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
152	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
153	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	0
154	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
155	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
156	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	1
157	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
158	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
159	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	0
160	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
161	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
162	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	1
163	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
164	Bu	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
165	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	0
166	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
167	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
168	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	0
169	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
170	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
171	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-COOH	0
172	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
173	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
174	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-COOH	1
175	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
176	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
177	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-COOH	0
178	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
179	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
180	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-COOH	1
181	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
182	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
183	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-COOH	0
184	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
185	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0

186	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-COOH	1
187	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
188	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
189	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-COOH	0
190	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
191	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
192	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-COOH	1
193	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
194	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
195	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
196	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
197	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
198	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
199	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
200	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
201	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
202	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
203	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
204	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
205	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
206	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
207	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-COOH	0
208	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
209	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
210	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-COOH	1
211	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
212	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
213	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-COOH	0
214	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
215	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
216	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-COOH	1
217	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
218	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
219	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OEt	iPr	5-COOH	0
220	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
221	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
222	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OEt	tBu	5-COOH	0
223	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
224	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
225	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	0
226	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
227	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
228	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	1
229	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
230	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
231	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	0
232	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
233	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
234	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	1
235	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1

236	Bu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
237	iBu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
238	iBu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
239	iBu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
240	iBu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
241	iBu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
242	iBu	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
243	iBu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
244	iBu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
245	iBu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
246	iBu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
247	iBu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
248	iBu	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
249	iBu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
250	iBu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
251	iBu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
252	iBu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
253	iBu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
254	iBu	2-OEt, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
255	iBu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
256	iBu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
257	iBu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
258	iBu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
259	iBu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
260	iBu	2-OEt, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
261	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	0
262	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
263	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
264	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	0
265	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
266	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
267	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-COOH	0
268	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
269	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
270	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-COOH	0
271	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
272	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
273	iBu	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-COOH	0
274	iBu	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
275	iBu	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
276	iBu	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-COOH	1
277	iBu	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
278	iBu	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
279	iBu	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-COOH	0
280	iBu	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
281	iBu	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
282	iBu	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-COOH	1
283	iBu	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
284	iBu	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
285	iBu	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-COOH	0

286	iBu	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
287	iBu	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
288	iBu	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-COOH	1
289	iBu	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
290	iBu	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
291	iBu	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-COOH	0
292	iBu	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
293	iBu	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
294	iBu	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-COOH	1
295	iBu	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
296	iBu	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
297	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-COOH	0
298	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
299	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
300	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-COOH	1
301	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
302	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
303	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-COOH	0
304	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
305	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
306	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-COOH	1
307	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
308	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
309	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-COOH	0
310	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
311	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
312	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-COOH	1
313	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
314	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
315	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-COOH	0
316	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
317	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
318	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-COOH	1
319	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
320	iBu	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
321	Pn	2-Cl	iPr	5-COOH	0
322	Pn	2-Cl	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
323	Pn	2-Cl	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
324	Pn	2-Cl	tBu	5-COOH	0
325	Pn	2-Cl	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
326	Pn	2-Cl	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
327	Pn	2-Me	iPr	5-COOH	0
328	Pn	2-Me	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
329	Pn	2-Me	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
330	Pn	2-Me	tBu	5-COOH	0
331	Pn	2-Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
332	Pn	2-Me	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
333	Pn	2-CF <sub>3</sub>	iPr	5-COOH	0
334	Pn	2-CF <sub>3</sub>	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
335	Pn	2-CF <sub>3</sub>	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0

336	Pn	2-CF <sub>3</sub>	iPr	5-COOH	1
337	Pn	2-CF <sub>3</sub>	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
338	Pn	2-CF <sub>3</sub>	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
339	Pn	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-COOH	0
340	Pn	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
341	Pn	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
342	Pn	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-COOH	1
343	Pn	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
344	Pn	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
345	Pn	2-OMe	iPr	5-COOH	0
346	Pn	2-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
347	Pn	2-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
348	Pn	2-OMe	iPr	5-COOH	1
349	Pn	2-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
350	Pn	2-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
351	Pn	2-OMe	tBu	5-COOH	0
352	Pn	2-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
353	Pn	2-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
354	Pn	2-OMe	tBu	5-COOH	1
355	Pn	2-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
356	Pn	2-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
357	Pn	2-NO <sub>2</sub>	iPr	5-COOH	0
358	Pn	2-NO <sub>2</sub>	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
359	Pn	2-NO <sub>2</sub>	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
360	Pn	2-NO <sub>2</sub>	tBu	5-COOH	0
361	Pn	2-NO <sub>2</sub>	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
362	Pn	2-NO <sub>2</sub>	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
363	Pn	4-Me, 2-OMe	iPr	5-COOH	0
364	Pn	4-Me, 2-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
365	Pn	4-Me, 2-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
366	Pn	4-Me, 2-OMe	iPr	5-COOH	1
367	Pn	4-Me, 2-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
368	Pn	4-Me, 2-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
369	Pn	4-Me, 2-OMe	tBu	5-COOH	0
370	Pn	4-Me, 2-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
371	Pn	4-Me, 2-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
372	Pn	4-Me, 2-OMe	tBu	5-COOH	1
373	Pn	4-Me, 2-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
374	Pn	4-Me, 2-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
375	Pn	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-COOH	0
376	Pn	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
377	Pn	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
378	Pn	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-COOH	1
379	Pn	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
380	Pn	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
381	Pn	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-COOH	0
382	Pn	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
383	Pn	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-C(Me) <sub>2</sub> COOH	0
384	Pn	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
385	Pn	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-COOH	1

386	Pn	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
387	Pn	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
388	Pn	2-OMe, 3-OMe	Hx	5-COOH	0
389	Pn	2-OMe, 3-OMe	Hx	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
390	Pn	2-OMe, 3-OMe	Hx	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
391	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
392	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
393	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
394	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
395	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
396	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
397	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPr	6-COOH	0
398	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPr	6-CH <sub>2</sub> COOH	0
399	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPr	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
400	Pn	2-OMe, 4-OMe	Bu	5-COOH	0
401	Pn	2-OMe, 4-OMe	Bu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
402	Pn	2-OMe, 4-OMe	Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
403	Pn	2-OMe, 4-OMe	iBu	5-COOH	0
404	Pn	2-OMe, 4-OMe	iBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
405	Pn	2-OMe, 4-OMe	iBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
406	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
407	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
408	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-C(Me) <sub>2</sub> COOH	0
409	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
410	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
411	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
412	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
413	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH(Me) <sub>2</sub> COOH	0
414	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH(Me) <sub>2</sub> COOH	1
415	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	6-COOH	0
416	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	6-CH <sub>2</sub> COOH	0
417	Pn	2-OMe, 4-OMe	tBu	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
418	Pn	2-OMe, 4-OMe	Pn	5-COOH	0
419	Pn	2-OMe, 4-OMe	Pn	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
420	Pn	2-OMe, 4-OMe	Pn	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
421	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPn	5-COOH	0
422	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPn	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
423	Pn	2-OMe, 4-OMe	iPn	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
424	Pn	2-OMe, 4-OMe	Hx	5-COOH	0
425	Pn	2-OMe, 4-OMe	Hx	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
426	Pn	2-OMe, 4-OMe	Hx	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
427	Pn	2-OMe, 5-OMe	iPr	5-COOH	0
428	Pn	2-OMe, 5-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
429	Pn	2-OMe, 5-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
430	Pn	2-OMe, 5-OMe	tBu	5-COOH	0
431	Pn	2-OMe, 5-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
432	Pn	2-OMe, 5-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
433	Pn	2-OMe, 6-OMe	iPr	5-COOH	0
434	Pn	2-OMe, 6-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
435	Pn	2-OMe, 6-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0



436	Pn	2-OMe, 6-OMe	iPr	5-COOH	1
437	Pn	2-OMe, 6-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
438	Pn	2-OMe, 6-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
439	Pn	2-OMe, 6-OMe	tBu	5-COOH	0
440	Pn	2-OMe, 6-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
441	Pn	2-OMe, 6-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
442	Pn	2-OMe, 6-OMe	tBu	5-COOH	1
443	Pn	2-OMe, 6-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
444	Pn	2-OMe, 6-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
445	Pn	2-OMe, 4-OEt	iPr	5-COOH	0
446	Pn	2-OMe, 4-OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
447	Pn	2-OMe, 4-OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
448	Pn	2-OMe, 4-OEt	iPr	5-COOH	1
449	Pn	2-OMe, 4-OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
450	Pn	2-OMe, 4-OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
451	Pn	2-OMe, 4-OEt	tBu	5-COOH	0
452	Pn	2-OMe, 4-OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
453	Pn	2-OMe, 4-OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
454	Pn	2-OMe, 4-OEt	tBu	5-COOH	1
455	Pn	2-OMe, 4-OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
456	Pn	2-OMe, 4-OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
457	Pn	2-OMe, 4-OPr	iPr	5-COOH	0
458	Pn	2-OMe, 4-OPr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
459	Pn	2-OMe, 4-OPr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
460	Pn	2-OMe, 4-OPr	tBu	5-COOH	0
461	Pn	2-OMe, 4-OPr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
462	Pn	2-OMe, 4-OPr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
463	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-COOH	0
464	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
465	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
466	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-COOH	1
467	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
468	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
469	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-COOH	0
470	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
471	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
472	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-COOH	1
473	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
474	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
475	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-COOH	0
476	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
477	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
478	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-COOH	1
479	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
480	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
481	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-COOH	0
482	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
483	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0

484	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-COOH	1
485	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
486	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
487	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	iPr	5-COOH	0
488	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
489	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
490	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	iPr	5-COOH	1
491	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
492	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
493	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-COOH	0
494	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
495	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
496	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-COOH	1
497	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
498	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
499	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-COOH	0
500	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
501	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
502	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-COOH	0
503	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
504	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
505	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	iPr	5-COOH	0
506	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
507	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
508	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	iPr	5-COOH	1
509	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
510	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
511	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	tBu	5-COOH	0
512	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
513	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
514	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	tBu	5-COOH	1
515	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
516	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
517	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-COOH	0
518	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
519	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
520	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-COOH	0
521	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
522	Pn	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
523	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-COOH	0
524	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
525	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
526	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-COOH	1
527	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
528	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
529	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-COOH	0
530	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
531	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
532	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-COOH	1
533	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1

534	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
535	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-COOH	0
536	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
537	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
538	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-COOH	0
539	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
540	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
541	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	iPr	5-COOH	0
542	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
543	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
544	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	iPr	5-COOH	1
545	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
546	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
547	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	tBu	5-COOH	0
548	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
549	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
550	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	tBu	5-COOH	1
551	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
552	Pn	2-OMe, 4-OCH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
553	Pn	2-OMe, 4-CH=NOMe	iPr	5-COOH	0
554	Pn	2-OMe, 4-CH=NOMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
555	Pn	2-OMe, 4-CH=NOMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
556	Pn	2-OMe, 4-CH=NOMe	tBu	5-COOH	0
557	Pn	2-OMe, 4-CH=NOMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
558	Pn	2-OMe, 4-CH=NOMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
559	Pn	2-OMe, 4-CH=NOBu	iPr	5-COOH	0
560	Pn	2-OMe, 4-CH=NOBu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
561	Pn	2-OMe, 4-CH=NOBu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
562	Pn	2-OMe, 4-CH=NOBu	tBu	5-COOH	0
563	Pn	2-OMe, 4-CH=NOBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
564	Pn	2-OMe, 4-CH=NOBu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
565	Pn	2-OMe, 4-SMe	iPr	5-COOH	0
566	Pn	2-OMe, 4-SMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
567	Pn	2-OMe, 4-SMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
568	Pn	2-OMe, 4-SMe	iPr	5-COOH	1
569	Pn	2-OMe, 4-SMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
570	Pn	2-OMe, 4-SMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
571	Pn	2-OMe, 4-SMe	tBu	5-COOH	0
572	Pn	2-OMe, 4-SMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
573	Pn	2-OMe, 4-SMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
574	Pn	2-OMe, 4-SMe	tBu	5-COOH	1
575	Pn	2-OMe, 4-SMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
576	Pn	2-OMe, 4-SMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
577	Pn	2-OMe, 4-S(O)Me	iPr	5-COOH	0
578	Pn	2-OMe, 4-S(O)Me	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
579	Pn	2-OMe, 4-S(O)Me	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
580	Pn	2-OMe, 4-S(O)Me	tBu	5-COOH	0
581	Pn	2-OMe, 4-S(O)Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
582	Pn	2-OMe, 4-S(O)Me	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
583	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Me	iPr	5-COOH	0

584	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Me	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
585	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Me	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
586	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-COOH	0
587	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
588	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
589	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	5-COOH	0
590	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
591	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
592	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-COOH	0
593	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
594	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
595	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	0
596	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
597	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
598	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	0
599	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
600	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
601	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-COOH	0
602	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
603	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
604	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-COOH	1
605	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
606	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
607	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-COOH	0
608	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
609	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
610	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-COOH	1
611	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
612	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
613	Pn	2-OMe, 4-CN	iPr	5-COOH	0
614	Pn	2-OMe, 4-CN	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
615	Pn	2-OMe, 4-CN	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
616	Pn	2-OMe, 4-CN	tBu	5-COOH	0
617	Pn	2-OMe, 4-CN	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
618	Pn	2-OMe, 4-CN	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
619	Pn	2-OMe, 4-OH	iPr	5-COOH	0
620	Pn	2-OMe, 4-OH	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
621	Pn	2-OMe, 4-OH	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
622	Pn	2-OMe, 4-OH	tBu	5-COOH	0
623	Pn	2-OMe, 4-OH	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
624	Pn	2-OMe, 4-OH	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
625	Pn	2-OMe, 4-CHO	iPr	5-COOH	0
626	Pn	2-OMe, 4-CHO	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
627	Pn	2-OMe, 4-CHO	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
628	Pn	2-OMe, 4-CHO	tBu	5-COOH	0
629	Pn	2-OMe, 4-CHO	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
630	Pn	2-OMe, 4-CHO	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
631	Pn	2-OMe, 4-Ac	iPr	5-COOH	0
632	Pn	2-OMe, 4-Ac	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0

633	Pn	2-OMe, 4-Ac	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
634	Pn	2-OMe, 4-Ac	iPr	5-COOH	1
635	Pn	2-OMe, 4-Ac	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
636	Pn	2-OMe, 4-Ac	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
637	Pn	2-OMe, 4-Ac	tBu	5-COOH	0
638	Pn	2-OMe, 4-Ac	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
639	Pn	2-OMe, 4-Ac	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
640	Pn	2-OMe, 4-Ac	tBu	5-COOH	1
641	Pn	2-OMe, 4-Ac	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
642	Pn	2-OMe, 4-Ac	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
643	Pn	2-OMe, 4-Ac	Pn	5-COOH	0
644	Pn	2-OMe, 4-Ac	Pn	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
645	Pn	2-OMe, 4-Ac	Pn	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
646	Pn	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-COOH	0
647	Pn	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
648	Pn	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
649	Pn	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-COOH	1
650	Pn	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
651	Pn	2-OMe, 4-Prn	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
652	Pn	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-COOH	0
653	Pn	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
654	Pn	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
655	Pn	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-COOH	1
656	Pn	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
657	Pn	2-OMe, 4-Prn	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
658	Pn	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-COOH	0
659	Pn	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
660	Pn	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
661	Pn	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-COOH	1
662	Pn	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
663	Pn	2-OMe, 4-Byr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
664	Pn	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-COOH	0
665	Pn	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
666	Pn	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
667	Pn	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-COOH	1
668	Pn	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
669	Pn	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
670	Pn	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-COOH	0
671	Pn	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
672	Pn	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
673	Pn	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-COOH	1
674	Pn	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
675	Pn	2-OMe, 4-iByr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
676	Pn	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-COOH	0
677	Pn	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
678	Pn	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
679	Pn	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-COOH	1
680	Pn	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
681	Pn	2-OMe, 4-iByr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
682	Pn	2-OMe, 4-COBu	iPr	5-COOH	0

683	Pn	2-OMe, 4-COBu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
684	Pn	2-OMe, 4-COBu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
685	Pn	2-OMe, 4-COBu	tBu	5-COOH	0
686	Pn	2-OMe, 4-COBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
687	Pn	2-OMe, 4-COBu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
688	Pn	2-OMe, 4-CO <sub>i</sub> Bu	iPr	5-COOH	0
689	Pn	2-OMe, 4-CO <sub>i</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
690	Pn	2-OMe, 4-CO <sub>i</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
691	Pn	2-OMe, 4-CO <sub>i</sub> Bu	tBu	5-COOH	0
692	Pn	2-OMe, 4-CO <sub>i</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
693	Pn	2-OMe, 4-CO <sub>i</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
694	Pn	2-OMe, 4-COPn	iPr	5-COOH	0
695	Pn	2-OMe, 4-COPn	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
696	Pn	2-OMe, 4-COPn	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
697	Pn	2-OMe, 4-COPn	tBu	5-COOH	0
698	Pn	2-OMe, 4-COPn	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
699	Pn	2-OMe, 4-COPn	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
700	Pn	3-OMe, 2-OH	iPr	5-COOH	0
701	Pn	3-OMe, 2-OH	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
702	Pn	3-OMe, 2-OH	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
703	Pn	3-OMe, 2-OH	tBu	5-COOH	0
704	Pn	3-OMe, 2-OH	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
705	Pn	3-OMe, 2-OH	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
706	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
707	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
708	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
709	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
710	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
711	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
712	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
713	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
714	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
715	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
716	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
717	Pn	5-F, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
718	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
719	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
720	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
721	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
722	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
723	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
724	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-COOH	0
725	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
726	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
727	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-COOH	1
728	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
729	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
730	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-COOH	0
731	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
732	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0

733	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-COOH	1
734	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
735	Pn	5-Cl, 2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
736	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
737	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
738	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
739	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
740	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
741	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
742	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
743	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
744	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
745	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
746	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
747	Pn	5-Me, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
748	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
749	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
750	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
751	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
752	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
753	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
754	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
755	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
756	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
757	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
758	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
759	Pn	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
760	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	iPr	5-COOH	0
761	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
762	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
763	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	iPr	5-COOH	1
764	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
765	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
766	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	tBu	5-COOH	0
767	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
768	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
769	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	tBu	5-COOH	1
770	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
771	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
772	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	Pn	5-COOH	0
773	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	Pn	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
774	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	Pn	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
775	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	Hx	5-COOH	0
776	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	Hx	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
777	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-OMe	Hx	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
778	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	iPr	5-COOH	0
779	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
780	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
781	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	iPr	5-COOH	1

782	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
783	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
784	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	tBu	5-COOH	0
785	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
786	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
787	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	tBu	5-COOH	1
788	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
789	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CN	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
790	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	iPr	5-COOH	0
791	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
792	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
793	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	iPr	5-COOH	1
794	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
795	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
796	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	tBu	5-COOH	0
797	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
798	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
799	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	tBu	5-COOH	1
800	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
801	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
802	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOBu	iPr	5-COOH	0
803	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOBu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
804	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOBu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
805	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOBu	tBu	5-COOH	0
806	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
807	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-CH=NOBu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
808	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-COOH	0
809	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
810	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
811	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-COOH	0
812	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
813	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
814	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-COOH	0
815	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
816	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
817	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-COOH	0
818	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
819	Pn	2-OMe, 4-OMe, 5-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
820	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	iPr	5-COOH	0
821	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	iPr	6-COOH	0
822	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
823	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
824	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	iPr	5-COOH	1
825	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
826	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
827	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	tBu	5-COOH	0
828	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	tBu	6-COOH	0
829	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
830	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
831	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	tBu	5-COOH	1



832	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
833	Pn	2-OCH <sub>2</sub> O-3	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
834	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	iPr	5-COOH	0
835	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
836	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
837	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	iPr	5-COOH	1
838	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
839	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
840	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	tBu	5-COOH	0
841	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
842	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
843	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	tBu	5-COOH	1
844	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
845	Pn	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
846	Pn	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4	iPr	5-COOH	0
847	Pn	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
848	Pn	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
849	Pn	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4	iPr	5-COOH	1
850	Pn	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
851	Pn	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
852	Pn	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4	tBu	5-COOH	0
853	Pn	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
854	Pn	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
855	Hx	2-F	iPr	5-COOH	0
856	Hx	2-F	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
857	Hx	2-F	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
858	Hx	2-F	tBu	5-COOH	0
859	Hx	2-F	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
860	Hx	2-F	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
861	Hx	2-Cl	iPr	5-COOH	0
862	Hx	2-Cl	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
863	Hx	2-Cl	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
864	Hx	2-Cl	tBu	5-COOH	0
865	Hx	2-Cl	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
866	Hx	2-Cl	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
867	Hx	2-CF <sub>3</sub>	iPr	5-COOH	0
868	Hx	2-CF <sub>3</sub>	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
869	Hx	2-CF <sub>3</sub>	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
870	Hx	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-COOH	0
871	Hx	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
872	Hx	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
873	Hx	2-OMe	iPr	5-COOH	0
874	Hx	2-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
875	Hx	2-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
876	Hx	2-OMe	tBu	5-COOH	0
877	Hx	2-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
878	Hx	2-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
879	Hx	4-OMe	iPr	5-COOH	0
880	Hx	4-OMe	iPr	6-COOH	0
881	Hx	4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0

882	Hx	4-OMe	iPr	6-CH <sub>2</sub> COOH	0
883	Hx	4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
884	Hx	4-OMe	tBu	5-COOH	0
885	Hx	4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
886	Hx	4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
887	Hx	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-COOH	0
888	Hx	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
889	Hx	2-OMe, 3-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
890	Hx	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-COOH	0
891	Hx	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
892	Hx	2-OMe, 3-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
893	Hx	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
894	Hx	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
895	Hx	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
896	Hx	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	1
897	Hx	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
898	Hx	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
899	Hx	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
900	Hx	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
901	Hx	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
902	Hx	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	1
903	Hx	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
904	Hx	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
905	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SPr	iPr	5-COOH	0
906	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SPr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
907	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SPr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
908	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SPr	tBu	5-COOH	0
909	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SPr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
910	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SPr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
911	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(O)Pr	iPr	5-COOH	0
912	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(O)Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
913	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(O)Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
914	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(O)Pr	tBu	5-COOH	0
915	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(O)Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
916	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(O)Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
917	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	0
918	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
919	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
920	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	0
921	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
922	Hx	2-OMe, 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
923	Hx	2-OMe, 4-OH	iPr	5-COOH	0
924	Hx	2-OMe, 4-OH	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
925	Hx	2-OMe, 4-OH	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
926	Hx	2-OMe, 4-OH	tBu	5-COOH	0
927	Hx	2-OMe, 4-OH	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
928	Hx	2-OMe, 4-OH	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
929	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	5-COOH	0
930	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
931	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0

932	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-COOH	0
933	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
934	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
935	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	0
936	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
937	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
938	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	0
939	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
940	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
941	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	1
942	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
943	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
944	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	Pn	5-COOH	0
945	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	Pn	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
946	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	Pn	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
947	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	Pn	5-COOH	1
948	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	Pn	5-CH <sub>2</sub> COOH	1
949	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	Pn	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1
950	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-COOH	0
951	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
952	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
953	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-COOH	0
954	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
955	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iPr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
956	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-COOH	0
957	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
958	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
959	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-COOH	0
960	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
961	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
962	Hx	2-OMe, 4-COBu	iPr	5-COOH	0
963	Hx	2-OMe, 4-COBu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
964	Hx	2-OMe, 4-COBu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
965	Hx	2-OMe, 4-Byr	tBu	5-COOH	0
966	Hx	2-OMe, 4-COBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
967	Hx	2-OMe, 4-COBu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
968	Hx	2-OMe, 4-COBu	Hx	5-COOH	0
969	Hx	2-OMe, 4-COBu	Hx	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
970	Hx	2-OMe, 4-COBu	Hx	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
971	Hx	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
972	Hx	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
973	Hx	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
974	Hx	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
975	Hx	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
976	Hx	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
977	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-COOH	0
978	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
979	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CONHBu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
980	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-COOH	0
981	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0

982	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CONHBu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
983	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	iPr	5-COOH	0
984	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
985	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
986	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	tBu	5-COOH	0
987	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
988	Hx	2-OMe, 3-OMe, 5-OCH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
989	Hx	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
990	Hx	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
991	Hx	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	0
992	Hx	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
993	Hx	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
994	Hx	2-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	0
995	Hp	2-F	iPr	5-COOH	0
996	Hp	2-F	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
997	Hp	2-F	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
998	Hp	2-F	tBu	5-COOH	0
999	Hp	2-F	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1000	Hp	2-F	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1001	Hp	3-Cl	iPr	5-COOH	0
1002	Hp	3-Cl	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1003	Hp	3-Cl	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1004	Hp	3-Cl	tBu	5-COOH	0
1005	Hp	3-Cl	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1006	Hp	3-Cl	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1007	Hp	3-Me	iPr	5-COOH	0
1008	Hp	3-Me	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1009	Hp	3-Me	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1010	Hp	3-Me	tBu	5-COOH	0
1011	Hp	3-Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1012	Hp	3-Me	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1013	Hp	3-CF <sub>3</sub>	iPr	5-COOH	0
1014	Hp	3-CF <sub>3</sub>	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1015	Hp	3-CF <sub>3</sub>	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1016	Hp	3-CF <sub>3</sub>	tBu	5-COOH	0
1017	Hp	3-CF <sub>3</sub>	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1018	Hp	3-CF <sub>3</sub>	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1019	Hp	4-OMe	iPr	5-COOH	0
1020	Hp	4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1021	Hp	4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1022	Hp	4-OMe	iPr	6-COOH	0
1023	Hp	4-OMe	iPr	6-CH <sub>2</sub> COOH	0
1024	Hp	4-OMe	iPr	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1025	Hp	4-OMe	tBu	5-COOH	0
1026	Hp	4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1027	Hp	4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1028	Hp	4-OMe	tBu	6-COOH	0
1029	Hp	4-OMe	tBu	6-CH <sub>2</sub> COOH	0
1030	Hp	4-OMe	tBu	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1031	Hp	2-OEt	iPr	5-COOH	0

1032	Hp	2-OEt	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1033	Hp	2-OEt	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1034	Hp	2-OEt	iPr	6-COOH	0
1035	Hp	2-OEt	iPr	6-CH <sub>2</sub> COOH	0
1036	Hp	2-OEt	iPr	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1037	Hp	2-OEt	tBu	5-COOH	0
1038	Hp	2-OEt	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1039	Hp	2-OEt	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1040	Hp	2-OEt	tBu	6-COOH	0
1041	Hp	2-OEt	tBu	6-CH <sub>2</sub> COOH	0
1042	Hp	2-OEt	tBu	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1043	Hp	2-OPr	iPr	5-COOH	0
1044	Hp	2-OPr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1045	Hp	2-OPr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1046	Hp	2-OPr	tBu	5-COOH	0
1047	Hp	2-OPr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1048	Hp	2-OPr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1049	Hp	2-OMe, 4-OMe	Pr	5-COOH	0
1050	Hp	2-OMe, 4-OMe	Pr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1051	Hp	2-OMe, 4-OMe	Pr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1052	Hp	2-OMe, 4-OMe	Pr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	0
1053	Hp	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
1054	Hp	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1055	Hp	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1056	Hp	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
1057	Hp	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1058	Hp	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1059	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	5-COOH	0
1060	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1061	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1062	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-COOH	0
1063	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1064	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1065	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	6-COOH	0
1066	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	6-CH <sub>2</sub> COOH	0
1067	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	iPr	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1068	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	6-COOH	0
1069	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	6-CH <sub>2</sub> COOH	0
1070	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1071	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-COOH	0
1072	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1073	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1074	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-COOH	0
1075	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1076	Hp	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1077	Hp	2-OMe, 4-OH	iPr	5-COOH	0
1078	Hp	2-OMe, 4-OH	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1079	Hp	2-OMe, 4-OH	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1080	Hp	2-OMe, 4-OH	tBu	5-COOH	0
1081	Hp	2-OMe, 4-OH	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0

1082	Hp	2-OMe, 4-OH	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1083	Hp	2-OMe, 4-OH	Hx	5-COOH	0
1084	Hp	2-OMe, 4-OH	Hx	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1085	Hp	2-OMe, 4-OH	Hx	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1086	Hp	2-OMe, 4-COBu	Pn	5-COOH	0
1087	Hp	2-OMe, 4-COBu	Pn	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1088	Hp	2-OMe, 4-COBu	Pn	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1089	Hp	2-OMe, 4-COBu	Pn	5-COOH	0
1090	Hp	2-OMe, 4-COBu	Pn	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1091	Hp	2-OMe, 4-COBu	Pn	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1092	Hp	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
1093	Hp	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1094	Hp	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1095	Hp	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
1096	Hp	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1097	Hp	5-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1098	Oc	2-OMe, 4-OMe	Et	5-COOH	0
1099	Oc	2-OMe, 4-OMe	Et	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1100	Oc	2-OMe, 4-OMe	Et	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1101	Oc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
1102	Oc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1103	Oc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1104	Oc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
1105	Oc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1106	Oc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1107	Oc	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-COOH	0
1108	Oc	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1109	Oc	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1110	Oc	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-COOH	0
1111	Oc	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1112	Oc	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Pr	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1113	Oc	2-OMe, 4-COBu	iPr	5-COOH	0
1114	Oc	2-OMe, 4-COBu	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1115	Oc	2-OMe, 4-COBu	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1116	Oc	2-OMe, 4-COBu	Bu	5-COOH	0
1117	Oc	2-OMe, 4-COBu	Bu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1118	Oc	2-OMe, 4-COBu	Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1119	Oc	2-OMe, 4-COBu	tBu	5-COOH	0
1120	Oc	2-OMe, 4-COBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1121	Oc	2-OMe, 4-COBu	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1122	Oc	4-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
1123	Oc	4-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1124	Oc	4-Cl, 2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1125	Oc	4-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
1126	Oc	4-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1127	Oc	4-Cl, 2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1128	Nn	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
1129	Nn	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1130	Nn	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1131	Nn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0

1132	Nn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1133	Nn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1134	Dc	2-OMe, 4-OMe	Me	5-COOH	0
1135	Dc	2-OMe, 4-OMe	Me	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1136	Dc	2-OMe, 4-OMe	Me	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1137	Dc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
1138	Dc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1139	Dc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1140	Dc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
1141	Dc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1142	Dc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1143	Udc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
1144	Udc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1145	Udc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1146	Udc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
1147	Udc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1148	Udc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1149	Ddc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-COOH	0
1150	Ddc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1151	Ddc	2-OMe, 4-OMe	iPr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1152	Ddc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
1153	Ddc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1154	Ddc	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0
1155	Bu	2-CF <sub>3</sub>	tBu	5-COOH	0
1156	iPn	2-OMe, 4-OMe	tBu	5-COOH	0
1157	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Bu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1158	iBu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1159	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1160	Pn	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> iBu	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1161	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Et	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1162	Bu	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0
1163	Hx	2-OMe, 4-SO <sub>2</sub> Me	tBu	5-CH <sub>2</sub> COOH	0

【0038】本発明の一般式(1)を有するカルボン酸誘導体において好適な化合物としては、化合物番号41、43、58、69、98、112、114、117、123、124、125、126、135、147、148、159、160、168、169、177、178、179、181、189、190、201、202、213、214、222、231、243、244、245、255、264、265、266、279、291、292、303、304、315、316、324、330、339、340、342、351、381、384、397、406、407、408、409、410、411、451、460、469、481、493、502、511、520、529、547、586、587、592、593、598、599、607、608、609、616、652、653、664、665、676、712、721、730、754、766、767、76

8、796、827、828、829、840、841、870、899、920、932、933、938、939、941、959、960、965、1155、1156又は1161を挙げることができる。

【0039】更に好適な化合物としては、43、123、177、189、243、244、264、265、324、339、381、397、406、407、410、451、571、607、608、664、766、767、827、829、840、899、938、939又は1161を挙げることができる。

【0040】特に好適な化合物としては、  
化合物番号123 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタンアミド、  
化合物番号265 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-

プロピルスルフォニルフェニル) - 5-メチルヘキサンアミド、

化合物番号381 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)オクタンアミド、

化合物番号406 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド、

化合物番号451 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド、

化合物番号607 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド、

化合物番号608 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド、

化合物番号664 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-ブチリル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド、

化合物番号766 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド、

化合物番号827 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド、

化合物番号840 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,3-エチレンジオキシフェニル)オクタンアミド、

化合物番号899 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ノナンアミド、

化合物番号938 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピルスルフォニルフェニル)ノナンアミド、又は

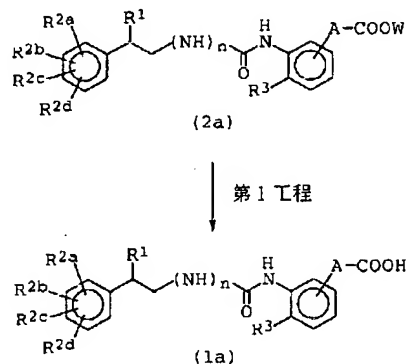
化合物番号939 : N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピルスルフォニルフェニル)ノナンアミドを挙げることができる。

【0041】

【発明の実施の形態】本発明の化合物の製造方法を以下に示す。

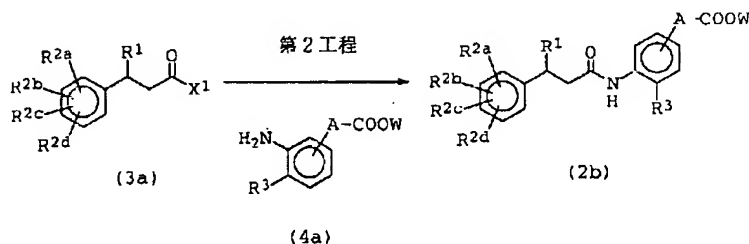
【0042】

【化5】



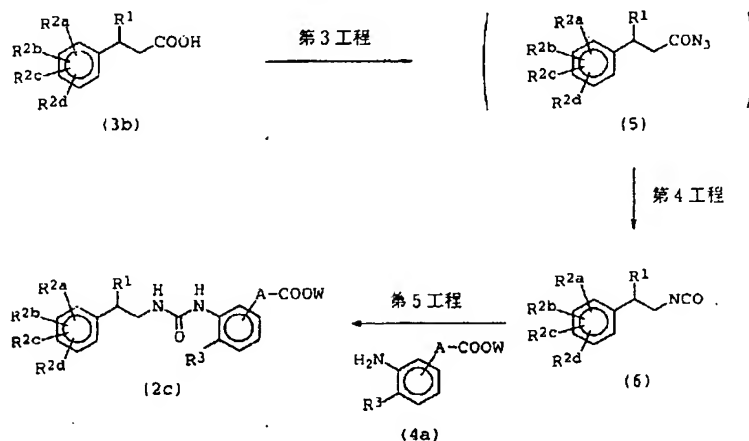
【0043】

【化6】



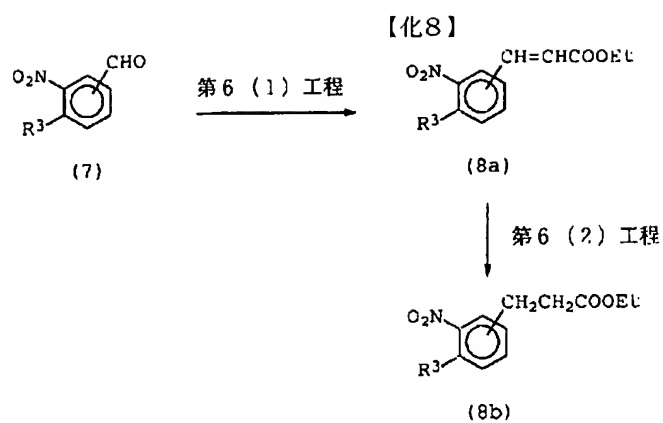
【0044】

【化7】

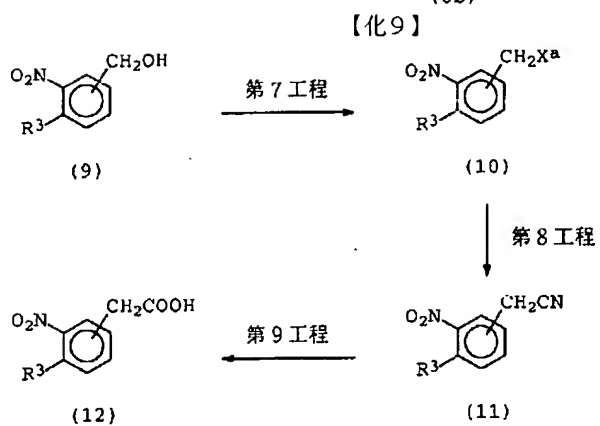




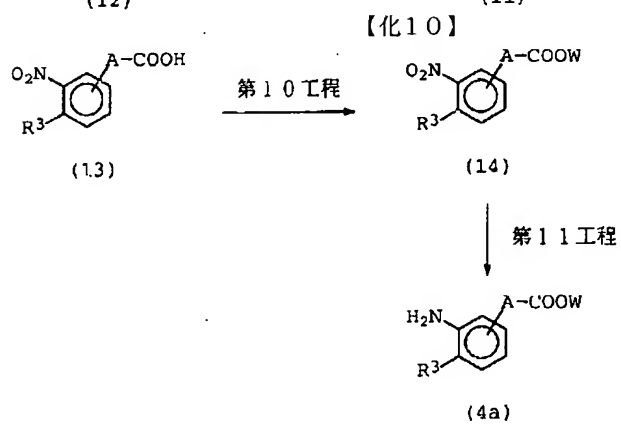
【0045】



【0046】

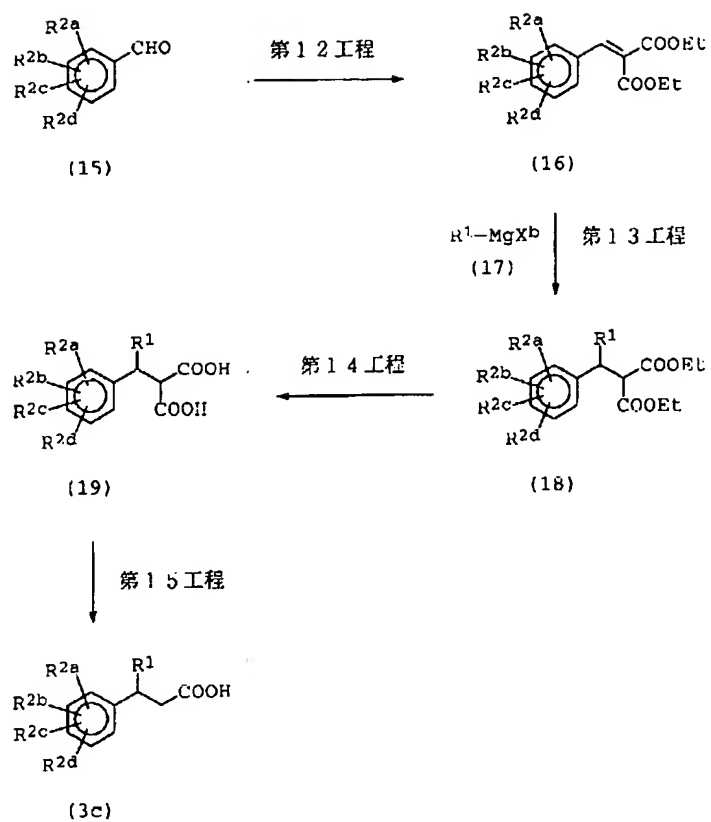


【0047】



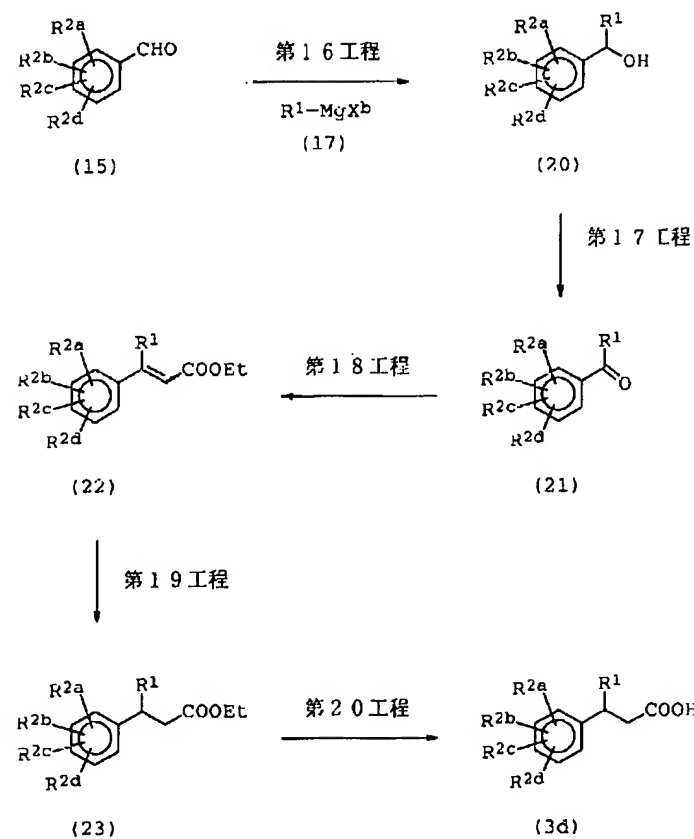
【0048】

【化11】



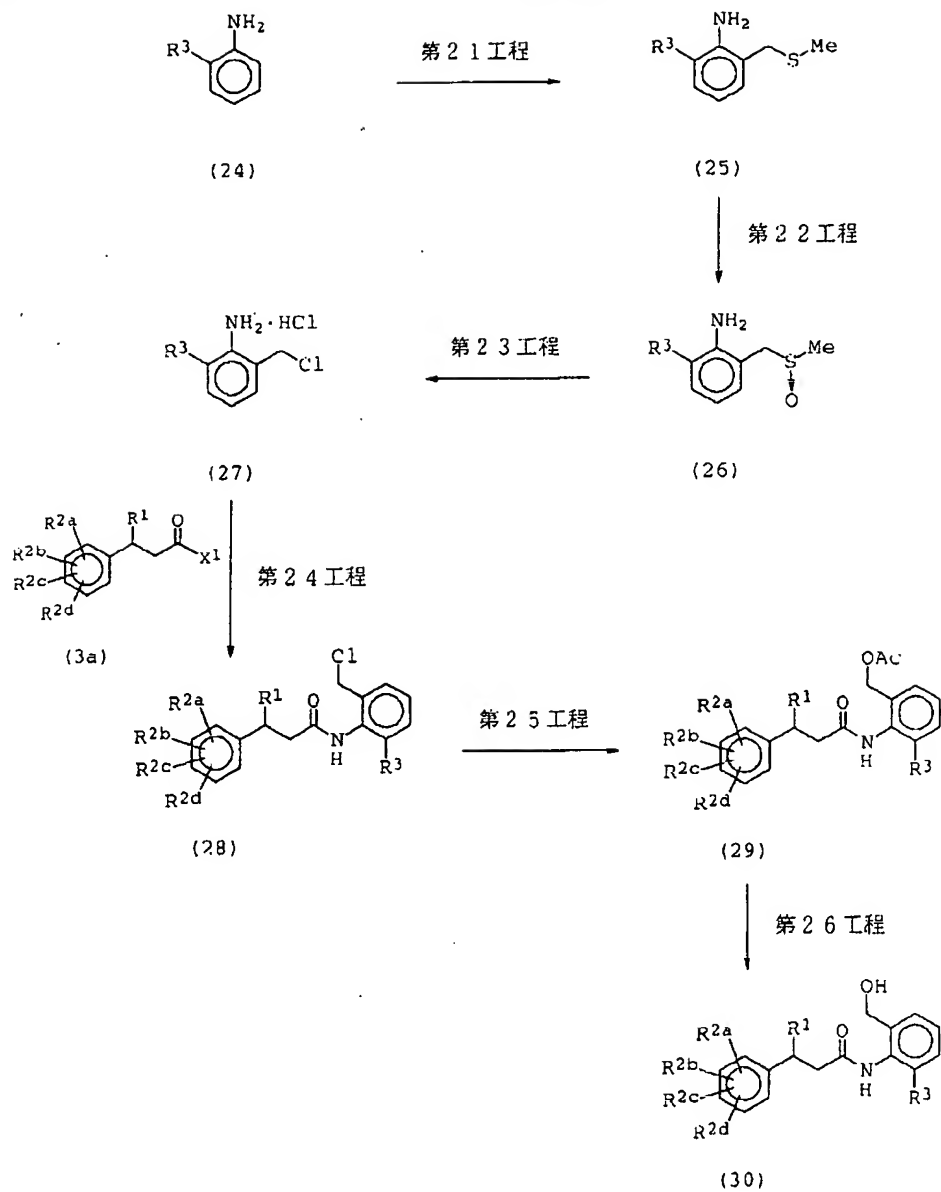
【0049】

【化12】



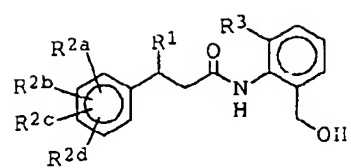
【0050】

【化13】



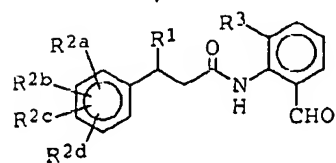
【0051】

【化14】



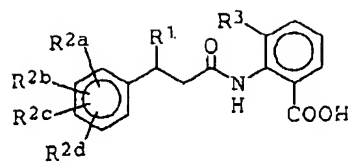
(30)

第27工程



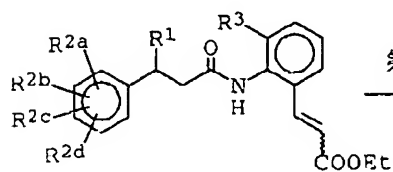
(31)

第28工程



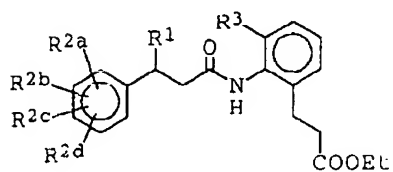
(1b)

第29工程



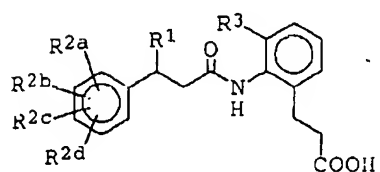
(32)

第30工程



(33)

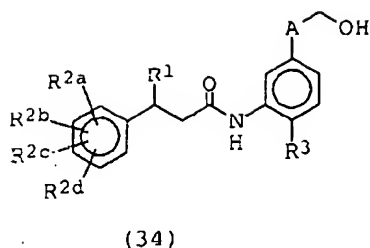
第31工程



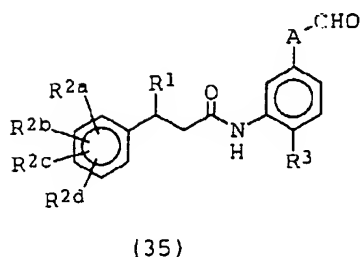
(1c)

【0052】

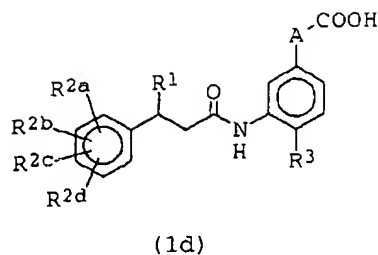
【化15】



第32工程



第33工程



【0053】上記式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^3$ 、A及びnは前述したものと同意義を示し、Wはカルボキシ基の保護基を示し、 $X^a$ は脱離基を示し、 $X^b$ はハロゲン原子を示し、 $X^1$ は水酸基又はハロゲン原子を示し、Acはアセチル基を示し、Etはエチル基を示し、Meはメチル基を示す。

【0054】Wのカルボキシ基の保護基は、一般に、カルボキシ基の保護基として使用される基であれば特に限定はなく用いることができるが、例えば、メチル基、エチル基若しくはトール基のような低級アルキル基、アリル基のような低級アルケニル基又はメトキシメチル基若しくはベンジル基のような置換メチル基であり得、好適には低級アルキル基（特にメチル基又はエチル基）である。

【0055】 $X^a$ の脱離基は、通常、求核性残基として脱離する基であれば特に限定はないが、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子若しくは沃素原子のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基であり得、好適には、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基である。

【0056】 $X^b$ 及び $X^1$ のハロゲン原子は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、 $X^b$ は、好適には塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。また、 $X^1$ は好適には塩素原子又は臭素原子である。

【0057】第1工程（脱保護）

本工程は、不活性溶媒中、化合物(2a)のカルボキシ基の保護基(W)を除去し、化合物(1a)を製造する

工程である。保護基の除去については、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、第2版、T. W. グリーン・アンド・P. G. M. ワッツ、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wuts; John Wiley & Sons, Inc.] に記載される方法に従い行うことができるが、例えば、Wがメチル、エチル基のような低級アルキル基の場合、塩基の存在下、加水分解することにより保護基を除去することができる。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質である程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール又はエタノールのようなアルコール類或は上記アルコール類と水の混合溶媒であり得、好適にはメタノール若しくはエタノール又はそれらと水の混合溶媒である。使用される塩基は、通常、反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類或は水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類であり得、好適にはアルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）である。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、0℃乃至150℃であり、好適には25℃乃至100℃である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30分乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例

えば、反応液に水を加えた後、塩酸のような酸を用いて溶液のpHを酸性にし、水と混合しない溶媒（例えばエーテル等）で抽出した後、水洗し、目的化合物を含む有機層を無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することにより目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### 【0058】第2工程（縮合）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（3a）〔化合物（3c）又は（3d）或はそれらの酸塩化物〕を、（1） $X^1$  が水酸基の場合は、塩基及び縮合剤存在下、又は（2） $X^1$  がハロゲン原子の場合は、塩基存在下、化合物（4a）或は化合物（4a）の無機酸塩（好適には塩酸塩）又は有機酸塩（好適にはトシル酸塩）と反応させ、化合物（2b）を製造する工程である。

【0059】第2（1）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム又はジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或はジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）又はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。使用される縮合剤は、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルエステルのようなアゾジカルボン酸ジ低級アルキルエステルとトリフェニルホスフィンのようなトリアリールホスフィン類、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）のようなN, N'-ジシクロアルキルカルボジイミド類、2-クロルー-1-メチルピリジニウム ヨーダイドのような2-ハロー-1-低級アルキルピリジニウムハライド類、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）のようなジアリールホスホリルアジド類、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドのようなスルホニルクロリド類；ジエチルホスホリルクロリドのようなホスホリルクロリド類、N, N'-カルボジイミダゾール（CDI）のようなイミダゾール誘導体或は1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDAPC）のようなカルボジイミド誘導体であり得、好適にはDCC、2-クロルー-1-メチルピリジニウム ヨーダイド又はジエチルホスホリルクロリドである。使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、

ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N, N-ジメチルアミノ）ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン（DABCO）又は1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン又は4-ピロリジノピリジンである。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、0℃乃至150℃であり、好適には25℃乃至120℃である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常5分間乃至48時間であり、好適には10分間乃至12時間である。

【0060】第2（2）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム又はジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；或はジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）又はハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）である。使用される塩基は、例えば、第2（1）工程と同様のものであり得、好適にはピリジン又はトリエチルアミンである。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、-78℃乃至50℃であり、好適には-40℃乃至25℃である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至24時間であり、好適には10分乃至24時間である。反応終了後、第2（1）工程及び第2（2）工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応混合物に水と混和しない溶媒（例えば酢酸エチル等）を加え、水洗した後、目的化合物を含む有機層を無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することにより目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### 【0061】第3工程及び第4工程（イソシアナート化）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（3b）〔（3c）又は（3d）〕をアジ化ジフェニルホスホリルと反応させ、中間体（5）を経て、化合物（6）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定

はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或はジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には芳香族炭化水素類（特にベンゼン又はトルエン）或はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。使用される塩基は、例えば、第2（1）工程と同様のものであり得、好適にはトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンである。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、50℃乃至150℃であり、好適には70℃乃至120℃である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30分乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は必要に応じて反応混合物から採取することができるが、単離精製せず、そのまま次の工程で使用することもできる。

#### 【0062】第5工程（ウレア化）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（6）を化合物（4a）と反応させ、化合物（2c）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム又はジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメトキシエタンのようなエーテル類であり得、好適には芳香族炭化水素類（特にベンゼン又はトルエン）である。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、0℃乃至150℃であり、好適には25℃乃至100℃である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、10分乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は第2工程と同様に、反応混合物から採取することができる。

#### 【0063】第6（1）工程（Wittig反応）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（7）をウィティヒーホーナー試薬（好適には2-ジエチルホスホ酢酸エチルエステル）と反応させ、化合物（8a）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメトキシエタンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類

であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。使用される塩基は、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物であり得、好適には水素化リチウム又は水素化ナトリウムである。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、-20℃乃至120℃であり、好適には0℃乃至80℃である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、10分乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と混和しない溶媒（例えば酢酸エチル等）を加え、水洗した後、目的化合物を含む有機層を無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### 第6（2）工程（二重結合の還元）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（8a）を還元剤と反応させ、化合物（8b）を製造する工程である。使用される溶媒は、例えば、メタノール又はエタノールのようなアルコール類或はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメトキシエタンのようなエーテル類であり得、好適にはエタノールである。使用される還元剤は、例えば水素（Pd等を触媒として用いる）であり得、好適にはPd触媒存在下の水素である。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、0℃乃至80℃であり、好適には10℃乃至50℃である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至10時間であり、好適には2時間乃至5時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を留去することにより、目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### 【0064】第7工程（脱離基の導入）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（9）を、（1）塩基触媒存在下、アルキル又はアリールスルホニルハライド（好適には、メタンスルホニルクロリド又はp-トルエンスルホニルクロリド）と反応させるか、又は、

（2）トリフェニルホスフィン存在下、四塩化炭素又は四臭化炭素と反応させ、化合物（10）を製造する工程である。

【0065】第7（1）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、第5工程と同様なものであ

り得、好適にはハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド又はジクロロエタン）である。使用される塩基は、例えば、第2（1）工程と同様なものであり得、好適にはトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンである。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $25^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至10時間であり、好適には10分乃至3時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は第2工程と同様に、常法に従って、反応混合物から採取される。

【0066】第7（2）工程で使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、第5工程と同様なものであり得、好適にはテトラヒドロフラン又はメチレンクロリドである。反応温度は溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度により異なるが、通常5分乃至10時間であり、好適には10分乃至5時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は第2工程と同様に、常法に従って、反応混合物から採取される。

【0067】第8工程（シアノ化）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（10）をシアニ化物（好適にはシアニ化ナトリウム又はシアニ化カリウム）と反応させ、化合物（11）を製造する工程である。使用される溶媒は反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドである。反応温度は溶媒、原料、試薬等により異なるが通常 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $70^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度により異なるが通常30分乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は、第2工程と同様に常法に従って反応混合物から採取される。

【0068】第9工程（シアノ基の加水分解）

本工程は、不活性溶媒中酸触媒存在下、化合物（11）を加水分解し、化合物（12）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、水；酢酸などのカルボン酸類；或は上記カルボン酸類と水との混合溶媒であり得、好適には水である。使用される酸触媒は、例えば硫酸、塩酸又は臭化水素等であり得、好適には硫酸又は塩酸である。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、 $25^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $180^{\circ}\text{C}$ である。反

応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常30分乃至5時間であり、好適には1時間乃至4時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応混合物を氷水の中に注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばジクロロメタン等）を加え、抽出した後、抽出液を水洗し、目的化合物を含む有機層を無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することにより目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0069】第10工程（保護基の導入）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（13）から常法により得られる酸クロリドを、塩基の存在下、低級アルコール（好適にはメタノール又はエタノール）と反応させ、化合物（14）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、第5工程と同様なものであり得、好適にはジクロロメタンである。使用される塩基は、例えば、第2（1）工程と同様なものであり得、好適にはピリジンである。反応終了後、本工程の目的化合物は第2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

【0070】第11工程（ニトロ基の還元）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（14）を還元剤と反応させ、化合物（4a）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール又はエタノールのようなアルコール類或は水であり得、好適にはアルコール類（特にメタノール又はエタノール）である。使用される還元剤は、例えば、亜鉛／酢酸、鉄／塩酸、錫／塩酸又はPd／炭素などを触媒として用いる水素（接触還元）であり得、好適には亜鉛／酢酸又は接触還元である。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、10分乃至24時間であり、好適には20分乃至12時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、亜鉛を用いる還元の場合には、反応混合物をアルカリ性とし、また更に、不溶物が存在する場合には適宜濾過により除去した後、水と混和しない溶媒（例えば酢酸エチル等）を加え、水洗した後、目的化合物を含む有機層を無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0071】第12工程（Knoevenagel反応）



本工程は、不活性溶媒中、塩基及び酸触媒存在下、化合物(15)をマロン酸ジエステルと反応させ、化合物(16)を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類であり得、好適にはベンゼンである。使用される塩基は、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、2級アミン類であり得、好適にはピロリジン又はピペリジンである。使用される酸は、通常の反応において酸として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えばカルボン酸類であり得、好適には安息香酸又は酢酸である。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、50℃乃至150℃であり、好適には80℃乃至120℃である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至72時間であり、好適には1時間乃至40時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応混合物に水と混和しない溶媒(例えば酢酸エチル等)を加え、それを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸及び水で順次洗浄した後、目的化合物を含む有機層を無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することにより目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### 【0072】第13工程 (グリニャール反応)

本工程は、不活性溶媒中、化合物(16)を一般式(17)を有するグリニャール試薬と反応させ、化合物(18)を製造する工程である。使用される溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはテトラヒドロフラン又はジエチルエーテルである。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常-78℃乃至40℃であり、好適には-20℃乃至20℃である。反応時間は、化合物、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至4時間であり、好適には10分間乃至2時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル又は酢酸エチル等)で抽出した後、抽出液を水洗し、目的化合物を含む有機層を無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。なお、本工程に於ては、ヨウ化銅(I)存在下で反応を行うことにより、収率の向上が見られる場合もある。

#### 【0073】第14工程 (加水分解)

本工程は、不活性溶媒中、化合物(18)を加水分解し、化合物(19)を製造する工程である。なお、本工程は、第1工程と同様の条件下で行うことができる。

#### 第15工程 (脱炭酸)

本工程は、不活性溶媒中、化合物(19)を加熱することにより、化合物(3c)を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類であり得、好適にはキシレンである。反応温度は、原料等により異なるが、通常、50℃乃至200℃であり、好適には70℃乃至150℃である。反応時間は、溶媒、原料、反応温度等により異なるが、通常、30分乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### 【0074】第16工程 (グリニャール反応)

本工程は、不活性溶媒中、化合物(15)を一般式(17)を有するグリニャール試薬と反応させ、化合物(20)を製造する工程であり、第13工程と同様の条件下で行うことができる。尚、本工程に於ては、テトラブチルアンモニウムブロミドの存在下反応を行うことにより、収率の向上が見られることもある。

#### 【0075】第17工程 (ベンジルアルコールの酸化)

本工程は、不活性溶媒中、化合物(20)を酸化剤と反応させ、化合物(21)を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度有するものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；或はアセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適にはハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)又はエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。使用される酸化剤は、通常、酸化反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、二酸化マンガンのような酸化マンガニ類；無水クロム酸-ピリジン錯体のようなクロム酸化合物；DMSO酸化に使用できる試薬類(ジメチルスルホキシドとジシクロヘキシルカルボジイミド、オキサリルクロリド、無水酢酸若しくは五酸化磷との錯体又はピリジン-無水硫酸の錯体)；或はテトラプロピルアンモニウム過ルテナートを触媒と

して用いる4-メチルモルホリン-4-オキシドであり得、好適には二酸化マンガン又はジメチルスルホキシドとオキサリルクロリドである。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、 $-100^{\circ}\text{C}$ 乃至 $40^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-79^{\circ}\text{C}$ 乃至 $20^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至30時間であり、好適には2時間乃至24時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒を用いた場合は、適宜触媒を除去した後、溶媒を留去し、反応液に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えば、ベンゼン、エーテル又は酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって、目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### 【0076】第18工程（Wittig反応）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（21）を、ウィティヒ-ホーナー試薬（好適には2-ジエチルホスホ酢酸エチルエステル）と反応させ、化合物（22）を製造する工程であり、第6（1）工程と同様の条件下で行うことができる。

#### 第19工程（二重結合の還元）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（22）を還元剤と反応させ、化合物（23）を製造する工程であり、第6（2）工程と同様の条件下で行うことができる。

#### 第20工程（加水分解）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（23）を加水分解し、化合物（3d）を製造する工程であり、第1工程と同様の条件下で行うことができる。

#### 第21工程（アルキル化）

本工程は、不活性溶媒中、N-クロロコハク酸イミド存在下、化合物（24）をジメチルスルフィドと反応させた後、トリエチルアミンのような有機塩基で処理することにより、化合物（25）を製造する工程である。使用される溶媒は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類であり得、好適にはメチレンクロリド又はクロロホルムである。反応温度は、使用される溶媒、試薬等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $40^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用される溶媒、試薬等により異なるが、通常、30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物が存在する場合には適宜濾過により除去した後、水と混和しない溶媒（例えばメチレンクロリド等）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、目的化合物を含む有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留

去することによって得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### 【0077】第22工程（酸化）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（25）を、酸化剤（好適には、m-クロロ過安息香酸）と反応させ、化合物（26）を製造する工程である。使用される溶媒は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類であり得、好適にはメチレンクロリド又はクロロホルムである。反応温度は、使用される溶媒、試薬等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $40^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用される溶媒、試薬等により異なるが、通常、30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は第2工程と同様に、反応混合物から採取される。

#### 【0078】第23工程（クロル化）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（26）を、塩化水素と反応させ、化合物（27）を製造する工程である。使用される溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素類であり得、好適にはメチレンクロリド、クロロホルム又は1,2-ジクロロエタンである。反応温度は、使用される溶媒、試薬等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $80^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用される溶媒、試薬等により異なるが、通常、30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、沈澱している目的化合物を濾取することにより、目的化合物を得ることができる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### 【0079】第24工程（縮合）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（27）を化合物（3a）と反応させ、化合物（28）を製造する工程である。なお、本工程は、第2（2）工程と同様の条件下で行うことができる。

#### 【0080】第25工程（酸素官能基の導入）

本工程は、化合物（28）を酢酸などのカルボン酸アルカリ金属塩（好適には、酢酸ナトリウム又は酢酸カリウム）と反応させ、化合物（29）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類又はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドである。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $25^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、溶

媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常30分間乃至5時間であり、好適には1時間乃至3時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応混合物に水と混和しない溶媒（例えば、酢酸エチル等）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、目的化合物を含む有機層を無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。尚、本工程に於ては、必要に応じて、ヨウ化ナトリウムを使用することにより反応を効率よく行うこともできる。

【0081】第26工程（加水分解）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（29）を加水分解することにより、化合物（30）を製造する工程である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール又はエタノールのようなアルコール類と水の混合溶媒であり得、好適にはメタノール又はエタノールと水の混合溶媒である。使用される塩基は、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、第1工程と同様なものであり得、好適にはアルカリ金属水酸化物（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）である。反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、0℃乃至150℃であり、好適には25℃乃至100℃である。反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30分乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。反応終了後、本反応の目的化合物は第2工程と同様に反応混合物から採取される。

【0082】第27工程（酸化）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（30）を酸化剤と反応させ、化合物（31）を製造する工程であり、第17工程と同様の条件下で行うことができる。

【0083】第28工程（酸化）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（31）を、酸化剤（好適には亜塩素酸ナトリウム）と反応させ、化合物（1b）を製造する工程である。使用される溶媒は、例えば、ジメチルスルホキシド若しくはスルホランのようなスルホキシド類と水の混合溶媒又はトープタノールと水の混合溶媒であり得、好適にはジメチルスルホキシドと水の混合溶媒又はトープタノールと水の混合溶媒である。尚、トープタノールを溶媒として用いる場合には、反応で生成する塩素を捕捉するためにスルファミン酸存在下、反応を行うと収率の向上が見られることもある。反応温度及び反応時間は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、0℃乃至50℃で1時間乃至20時間である。反応終了後、本工程の目的化合物は第2工程と同様に反応混合物から採取することができる。

【0084】第29工程（Wittig反応）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（31）をウイティヒーホーナー試薬（好適にはジエチルホスホノ酢酸エチルエステル）と反応させ、化合物（32）を製造する工程であり、第6（1）工程と同様の条件下で行うことができる。

【0085】第30工程（還元）

本工程は不活性溶媒中、化合物（32）を還元剤と反応させ、化合物（33）を製造する工程であり、第19工程と同様の条件下で行うことができる。

【0086】第31工程（加水分解）

本工程は不活性溶媒中、塩基触媒存在下、化合物（33）を加水分解し、化合物（1c）を製造する工程であり、第1工程と同様の条件下で行うことができる。

【0087】第32工程（酸化）

本工程は不活性溶媒中、化合物（34）を酸化剤と反応させ、化合物（35）を製造する工程であり、第17工程と同様の条件下で行うことができる。

【0088】第33工程（酸化）

本工程は不活性溶媒中、化合物（35）を酸化剤と反応させ、化合物（1d）を製造する工程であり、第28工程と同様の条件下で行うことができる。尚、化合物（1d）は、化合物（34）を直接、酸化（好適にはジョーンズ酸化）することによっても製造することができる。

【0089】本発明のカルボン酸誘導体（I）は、優れたアポA-I分泌促進作用を有し、優れた経口吸収性を示し、且つ、毒性も弱いので、心筋梗塞等の動脈硬化性疾患に対する治療薬或は予防薬として有用である。

【0090】本発明の化合物（I）又はその薬理上許容される塩類を上記疾患の治療薬または予防薬等として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【0091】これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニト、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；アルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩誘導体；炭酸カルシウムのような炭酸塩誘導体；硫酸カルシウムのような硫酸塩誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；

マグロゴール等)、崩壊剤(例えば、前記の賦形剤: クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等)、滑沢剤(例えば、タルク; ステアリン酸; ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩; コロイドシリカ; ビーガム、ゲイロウのようなラックス類; 硼酸; グリコール; フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類; 安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩; 硫酸ナトリウムのような硫酸類塩; ロイシン; ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩; 無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類; 前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等)、安定剤(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類; クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類; 塩化ベンザルコニウム; フェノール、クレゾールのようなフェノール類; チメロサル; 無水酢酸; ソルビン酸等)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等)、希釈剤、注射剤用溶剤(例えば、水、エタノール、グリセリン等)等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当り下限10mg(好適には、50mg)、上限1000mg(好適には、500mg)を、静脈内投与の場合には、1回当り下限1mg(好適には、5mg)、上限500mg(好適には、300mg)を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0092】以下に、実施例、参考例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 【0093】

##### 【実施例】

##### 実施例1

N-(2-エトブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド  
(例示化合物番号: 406)

参考例6で得られたN-(2-エトブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド(1.64g, 3.48mmol)のメタノール溶液(30ml)に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(3.5ml, 7.0mmol)を加え、2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して、得られた残渣に2規定塩酸を加え、溶液のpHを酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンを用いて再結晶化することにより、目的化合物(1.13g, 収率71%)を結晶として得た。

融点 : 153-154°C ;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm : 0.82-0.88(3H, m), 1.20-1.35(6H, m), 1.29(9H, s), 1.69-1.77(2H, m), 2.66-2.80(2H, m), 3.47-3.59(1H, m), 3.78(6H, s), 6.44-6.52(2H, m), 7.01(1H, br. s), 7.13(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 1694, 1652, 1612, 1507, 1465, 1291, 1209, 1157, 1126, 1038 .

#### 【0094】実施例2

N-(2-エトブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 407)

参考例12で得られたN-[2-エトブチル-5-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を粘稠物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm : 0.84(3H, t, J=6Hz), 1.15-1.35(6H, m), 1.27(9H, s), 1.65-1.79(2H, m), 2.58-2.80(2H, m), 3.42-3.58(1H, m), 3.56(2H, s), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 6.41-6.51(2H, m), 7.00-7.20(4H, m), 7.26-7.34(1H, m) ;

IRスペクトル(film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 3240, 1715, 1613, 1507, 1289, 1260, 1210, 1158, 1044, 835.

#### 【0095】実施例3

N-[2-エトブチル-5-(2-カルボキシエチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 409)

参考例14で得られたN-[2-エトブチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm : 0.84(3H, t, J=7Hz), 1.08-1.33(6H, m), 1.26(9H, s), 1.62-1.80(2H, m), 2.52-2.91(6H, m), 3.39-3.58(1H, m), 3.77(3H, s), 3.79(3H, s), 6.40-6.53(2H, m), 6.90-7.32(5H, m) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 3253, 1710, 1651, 1613, 1507, 1290, 1209, 1157, 1038, 833.

#### 【0096】実施例4

N-(2-エトブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-メトキシ-4-メチルチオフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 571)

参考例16(a)で得られたN-(2-エトブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-メチルチオフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理した後、ジクロロメタン及びエーテルを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 196-197°C ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1653, 1614, 1560, 1527, 1493, 1462, 1423, 1365, 1244, 1132, 1095, 1074, 1036 .

【0097】実施例5

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタンアミド  
(例示化合物番号: 123)

参考例16(b)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理した後、酢酸エチルを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 185.5-186.5 °C ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3249, 1692, 1649, 1612, 1507, 1438, 1420, 1293, 1262, 1210, 1157 .

【0098】実施例6

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 451)

参考例16(c)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理した後、ジクロロメタン及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 144-145°C ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1692, 1653, 1613, 1586, 1567, 1420, 1296, 1262, 1202, 1123 .

【0099】実施例7

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ノナンアミド (例示化合物番号: 899)

参考例16(d)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ノナンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3244, 2361, 1694, 1653, 1613, 1507, 1208, 1038, 918, 835, 733.

【0100】実施例8

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシ-5-メチルフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 742)

参考例16(e)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシ-5-メチルフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3248, 1694, 1655,

1614, 1513, 1466, 1300, 1206, 1127, 1039 .

【0101】実施例9

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[4-(3-メチルスルフォニル)プロポキシ-2-メトキシフェニル]オクタンアミド (例示化合物番号: 493)

参考例16(f)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[4-(3-メチルスルフォニル)プロポキシ-2-メトキシフェニル]オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1717, 1694, 1611, 1508, 1466, 1131, 1044, 974, 835, 774.

【0102】実施例10

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシ-5-フルオロフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 712)

参考例16(g)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシ-5-フルオロフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物をアモルファスとして得た。

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3251, 1694, 1653, 1622, 1612, 1517, 1466, 1455, 1408, 1325, 1248, 1203 .

【0103】実施例11

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(3-N-メチルスルフォニルアミノ)プロポキシフェニル]オクタンアミド (例示化合物番号: 511)

参考例16(h)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(3-N-メチルスルフォニルアミノ)プロポキシフェニル]オクタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1694, 1611, 1507, 1466, 1420, 1316, 1200, 1154, 1074, 1038 .

【0104】実施例12

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミド (例示化合物番号: 243)

参考例16(i)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3249, 1694, 1656, 1612, 1507, 1209, 1157, 1122, 1037, 835, 774 .

【0105】実施例13

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタンアミド (例示化合物番号: 201)

参考例16(j)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3251, 1719, 1694, 1656, 1605, 1506, 1438, 1297, 1206。

#### 【0106】実施例14

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(2-メトキシ)エトキシフェニル]オクタンアミド (例示化合物番号: 469)

参考例16(k)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(2-メトキシ)エトキシフェニル]オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ後処理した後、ジクロロメタン及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 133-134°C ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1690, 1651, 1611, 1507, 1465, 1452, 1421, 1297, 1261, 1249。

#### 【0107】実施例15

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[4-(2-エトキシ)エトキシ-2-メトキシフェニル]オクタンアミド (例示化合物番号: 481)

参考例16(l)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[4-(2-エトキシ)エトキシ-2-メトキシフェニル]オクタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1719, 1694, 1653, 1613, 1588, 1507, 1454, 1420, 1202, 1123。

#### 【0108】実施例16

N-(2-tert- -5- )-3-(2,4- )-4-  
(例示化合物番号: 97)

参考例16(m)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミドを、実施例1と同様に反応させ後処理した後、ジクロロメタン、メタノール及び酢酸エチルを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 191-192°C ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1693, 1653, 1612, 1566, 1512, 1468, 1419, 1365, 1296, 1263, 1209, 1155, 1126, 1041。

#### 【0109】実施例17

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[5-クロロ-4-(2-エトキシ)エトキシ-2-

メトキシフェニル]オクタンアミド (例示化合物番号: 730)

参考例16(n)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[5-クロロ-4-(2-エトキシ)エトキシ-2-メトキシフェニル]オクタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1694, 1653, 1605, 1568, 1505, 1447, 1366, 1302, 1246。

#### 【0110】実施例18

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘキサンアミド (例示化合物番号: 41)

参考例16(p)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘキサンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理した後、酢酸エチルを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 230°C ;

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1690, 1645, 1612, 1525, 1507, 1421, 1312, 1210, 1158, 1119, 1042。

#### 【0111】実施例19

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-エトキシ-4-メトキシフェニル)ヘプタンアミド (例示化合物番号: 135) 参考例16(q)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-エトキシ-4-メトキシフェニル)ヘプタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1692, 1655, 1611, 1588, 1567, 1507, 1426, 1366, 1293, 1200, 1167。

#### 【0112】実施例20

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミド (例示化合物番号: 255)

参考例16(n)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1694, 1611, 1588, 1506, 1426, 1366, 1258, 1200, 1167, 1121, 1044。

#### 【0113】実施例21

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[5-クロロ-2-メトキシ-4-(3-メトキシ)プロポキシフェニル]ヘプタンアミド (例示化合物番号: 213)

参考例16(s)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[5-クロロ-

2-メトキシ-4-(3-メトキシ)プロポキシフェニル]ヘプタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3250, 1720, 1694, 1655, 1604, 1506, 1400, 1302, 1202, 1123, 774.

#### 【0114】実施例22

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(3-メトキシ)プロポキシフェニル]ヘプタンアミド(例示化合物番号: 147)

参考例16(t)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(3-メトキシ)プロポキシフェニル]ヘプタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3247, 1721, 1693, 1652, 1612, 1507, 1292, 1201, 1124, 834, 774.

#### 【0115】実施例23

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[5-クロロ-2-メトキシ-4-(2-メトキシ)エトキシフェニル]-5-メチルヘキサナムド(例示化合物番号: 303)

参考例16(u)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[5-クロロ-2-メトキシ-4-(2-メトキシ)エトキシフェニル]-5-メチルヘキサナムドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1688, 1647, 1607, 1566, 1506, 1464, 1419, 1365, 1300, 1265, 1205, 1147, 1128, 1049.

#### 【0116】実施例24

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[5-クロロ-4-(2-エトキシ)エトキシ-2-メトキシフェニル]-5-メチルヘキサナムド(例示化合物番号: 315)

参考例16(v)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[5-クロロ-4-(2-エトキシ)エトキシ-2-メトキシフェニル]-5-メチルヘキサナムドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1693, 1605, 1570, 1504, 1446, 1421, 1365, 1300, 1265, 1203, 1169, 1124, 1070.

#### 【0117】実施例25

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(3-プロピルスルフォニル)プロポキシフェニル]ヘプタンアミド(例示化合物番号: 159)

参考例16(w)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(3-プロピルスルフォニル)プロポキシフェニル]ヘプタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3249, 1719, 1693, 1612, 1507, 1419, 1289, 1201, 1128, 1038.

#### 【0118】実施例26

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[5-クロロ-2-メトキシ-4-(3-プロピルスルフォニル)プロポキシフェニル]ヘプタンアミド(例示化合物番号: 231)

参考例16(x)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[5-クロロ-2-メトキシ-4-(3-プロピルスルフォニル)プロポキシフェニル]ヘプタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3260, 1719, 1693, 1604, 1506, 1403, 1305, 1292, 1202, 1128, 1031.

#### 【0119】実施例27

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(5-シアノ-2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド(例示化合物番号: 784)

参考例18で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(5-シアノ-2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物をアモルファスとして得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 2223, 1695, 1612, 1577, 1504, 1468, 1438, 1288, 1031.

#### 【0120】実施例28

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-N', N''-ジエチルカルバモイルメトキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド(例示化合物番号: 547)

参考例27で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-N', N''-ジエチルカルバモイルメトキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理した後、ジクロロメタン及びヘキサンを用いて再結晶化することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 85-86°C ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1717, 1693, 1648, 1612, 1506, 1465, 1285, 1261, 1244, 1200, 1165.

#### 【0121】実施例29

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-N'-ブチルカルバモイルメトキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド(例示化合物番号: 52)



9)

参考例28で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-N'-ブチルカルバモイルメトキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1715, 1691, 1656, 1612, 1506, 1465, 1419, 1288, 1260, 1245, 1200。

## 【0122】実施例30

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-メチルヘキサナムド(例示化合物番号:244)

参考例34(a)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-メチルヘキサナムドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3251, 2624, 1713, 1613, 1507, 1287, 1209, 1157, 1037, 934, 834。

## 【0123】実施例31

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド(例示化合物番号:98)

参考例34(b)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1715, 1657, 1612, 1585, 1506, 1466, 1419, 1365, 1294, 1265, 1207, 1157, 1082, 1036。

## 【0124】実施例32

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-N'-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプチル]尿素(例示化合物番号:410)

参考例41で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-N'-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプチル]尿素を実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1692, 1634, 1613, 1553, 1507, 1464, 1422, 1366, 1291, 1258, 1208。

## 【0125】実施例33

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)オクタンアミド(例示化合物番号:369)

参考例43で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)オクタンアミド(1.11g, 2.34mmol)のメタノール溶液(30ml)に、2規定

水酸化ナトリウム水溶液(3.0ml, 6.0mmol)を加え、1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に1規定塩酸を加え溶液のpHを酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去することにより、目的化合物(1.02g, 定量的)を結晶として得た。

融点 : 164-165°C ;

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84(3H, t, J=6Hz), 1.15-1.37(6H, m), 1.28(9H, s), 1.70-1.78(2H, m), 2.31(3H, s), 2.66-2.80(2H, m), 3.52-3.63(1H, m), 3.80(3H, s), 6.68(1H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, s), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.80-7.90(2H, m) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1692, 1652, 1611, 1508, 1425, 1366, 1307, 1252, 1134, 1043。

## 【0126】実施例34

3-(4-アセチル-2-メトキシフェニル)-N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)オクタンアミド(例示化合物番号:637)

参考例45(a)で得られた3-(4-アセチル-2-メトキシフェニル)-N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)オクタンアミドを、実施例33と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84(3H, t, J=6Hz), 1.13-1.35(6H, m), 1.30(9H, s), 1.72-1.82(2H, m), 2.59(3H, s), 2.70-2.84(2H, m), 3.62-3.73(1H, m), 3.89(3H, s), 7.01(1H, br.s), 7.31-7.56(4H, m), 7.80-7.87(2H, m) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1722, 1686, 1663, 1608, 1518, 1413, 1270, 1226, 1127, 1036。

## 【0127】実施例35

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピオニルフェニル)オクタンアミド(例示化合物番号:652)

参考例45(b)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピオニルフェニル)オクタンアミドを、実施例33と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 197-199°C ;

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84(3H, t, J=6Hz), 1.10-1.35(6H, m), 1.21(3H, t, J=7Hz), 1.29(9H, s), 1.75-1.83(2H, m), 2.70-2.84(2H, m), 2.99(2H, q, J=7Hz), 3.61-3.72(1H, m), 3.89(3H, s), 7.02(1H, br.s), 7.30-7.57(4H, m), 7.80-7.89(2H, m) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 1693, 1642, 1611, 1567, 1519, 1463, 1412, 1251, 1203, 1129。

## 【0128】実施例36



N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-ブチル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 664)

参考例45(c)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ブチル-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例33と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 136-138°C ;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.84(3H, t, J=6Hz), 0.99(3H, t, J=7Hz), 1.13-1.35(6H, m), 1.29(9H, s), 1.69-1.82(4H, m), 2.69-2.83(2H, m), 2.92(2H, t, J=7Hz), 3.61-3.72(1H, m), 3.89(3H, s), 7.01(1H, br. s), 7.30-7.56(4H, m), 7.80-7.92(2H, m) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1688, 1652, 1609, 1518, 1464, 1413, 1302, 1250, 1199, 1129 .

#### 【0129】実施例37

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-ブチル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミド (例示化合物番号: 291)

参考例45(d)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ブチル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミドを、実施例33と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1684, 1661, 1607, 1570, 1520, 1464, 1412, 1366, 1302, 1252, 1200 .

#### 【0130】実施例38

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピオニルフェニル)-5-メチルヘキサンアミド (例示化合物番号: 279)

参考例45(e)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピオニルフェニル)-5-メチルヘキサンアミドを、実施例33と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1682, 1661, 1607, 1570, 1520, 1464, 1412, 1366, 1254, 1204, 1167 .

#### 【0131】実施例39

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2, 4-ジメトキシ-5-メトキシミノメチルフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 796)

参考例46で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2, 4-ジメトキシ-5-メトキシミノメチルフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を微結晶として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 3267, 1698, 1648, 1614, 1516, 1499, 1466, 1297, 1208, 1128, 1056, 1034 .

#### 【0132】実施例40

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド (例示化合物番号: 177)

参考例55で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルホニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 3260, 1722, 1694, 1656, 1493, 1404, 1303, 1247, 1139, 1032 .

#### 【0133】実施例41

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド (例示化合物番号: 178)

参考例56で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルホニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 3318, 3263, 1732, 1655, 1519, 1494, 1403, 1303, 1248, 1139, 1032 .

#### 【0134】実施例42

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(2-メチルプロピオニル)フェニル]オクタンアミド (例示化合物番号: 676)

参考例57で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(2-メチルプロピオニル)フェニル]オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理した後、ジクロロメタン及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 132-134°C ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1722, 1684, 1663, 1609, 1570, 1517, 1504, 1466, 1413, 1256, 1207 .

#### 【0135】実施例43

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 607)

参考例58で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1693, 1612, 1568, 1512, 1493, 1466, 1421, 1404, 1367, 1302, 1265, 1138, 1032 .

#### 【0136】実施例44

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-

—(4-ブチル-2-メトキシフェニル)ヘキサナムド (例示化合物番号: 69)

参考例59で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ブチル-2-メトキシフェニル)ヘキサナムドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ : 1723, 1682, 1651, 1609, 1570, 1520, 1410, 1366, 1302, 1250, 1123。

#### 【0137】実施例45

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(2-メチルプロピオニル)フェニル]ヘキサナムド (例示化合物番号: 83)

参考例60で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(2-メチルプロピオニル)フェニル]ヘキサナムドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ : 1680, 1659, 1605, 1570, 1520, 1507, 1466, 1414, 1366, 1291, 1256。

#### 【0138】実施例46

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 608)

参考例61で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ : 3327, 1731, 1713, 1655, 1518, 1493, 1404, 1302, 1248, 1139, 1031; NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta \text{ ppm}$ : 0.83(3H, t, J=6Hz), 1.02-1.46(12H, m), 1.30(9H, s), 1.67-1.86(2H, m), 2.64-2.79(2H, m), 3.19(1H, septet, J=7Hz), 3.54(2H, s), 3.62-3.79(1H, m), 3.89(3H, s), 6.96-7.52(7H, m)。

#### 【0139】実施例47

(+)-N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 406)

参考例83で得られた(+)-N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド(3.269g, 6.96mmol)のメタノール溶液(30ml)に、5規定水酸化ナトリウム水溶液(2.8ml)を加え、1時間加熱還流した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えた後、濃塩酸を用いて溶液のpHを酸性にし、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で2回洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウ

ムを用いて乾燥させた。濾過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=20/1-10/1)を用いて精製した後、ジクロロメタン、エーテル及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化合物(2.98g, 収率94%)を結晶として得た。

融点: 164-165°C;

$[\alpha]_D^{28}$ : +49.9° (C=1.01,  $\text{CHCl}_3$ );

NMRスペクトル(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta \text{ ppm}$ : 0.78-0.91(3H, m), 1.10-1.42(6H, m), 1.28(9H, s), 1.64-1.82(2H, m), 2.64-2.82(2H, m), 3.47-3.58(2H, m), 3.78(3H, s), 3.79(3H, s), 6.44(1H, d, J=2Hz), 6.49(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 7.01(1H, s), 7.13(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, s)。

#### 【0140】実施例48

(-)-N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 406)

参考例49で得られた(-)-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)オクタン酸を、参考例83と同様に反応させ、後処理することにより、(-)-N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)オクタンアミドを得た。次いで得られた(-)-N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例47と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 164-165°C;

$[\alpha]_D^{27}$ : -49.8° (C=1.00,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 【0141】実施例49

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド (例示化合物番号: 190)

参考例85で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミドを、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ : 3258, 1729, 1713, 1655, 1518, 1495, 1404, 1298, 1247, 1142, 1032。

#### 【0142】実施例50

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 339)

参考例65で得られたN-(2-tert-ブチル-5-ホルミルフェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オクタンアミド(426mg, 1.0mmol)のアセトン溶液(8ml)に、氷冷攪拌下、1.6Mジヨ

ーンズ試薬(1.2ml)を加えた後、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、水で3回、次いで飽和食塩水で1回洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。濾過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化合物(396mg, 収率90%)を結晶として得た。

融点 : 199-200°C ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 3249, 2960, 2932, 2872, 1696, 1650, 1610, 1523, 1425, 1313, 1157, 1124, 1037, 770。

#### 【0143】実施例51

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)オクタンアミド  
(例示化合物番号: 381)

参考例68で得られたN-(2-tert-ブチル-5-ホルミルフェニル)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例50と同様に反応させ、後処理した後、エーテル及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 146-147°C ;

IRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 2961, 2934, 2874, 1723, 1695, 1479, 1431, 1300, 1273, 1168, 1074, 1006。

#### 【0144】実施例52

N-[2-tert-ブチル-5-(2-カルボキシエチル)フェニル]-3-(2,3-ジメトキシフェニル)オクタンアミド  
(例示化合物番号: 384)

参考例69で得られたN-[2-tert-ブチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,3-ジメトキシフェニル)オクタンアミド(1.56g, 3.05mmol)のエタノール溶液(15ml)に、水酸化ナトリウム(490mg, 12.2mmol)の水溶液(5ml)を加えた後、室温で13時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を水に溶解させた後、エーテルで洗浄し、4規定の塩酸を用いて溶液のpHを酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。濾過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=10/1)を用いて精製することにより、目的化合物(1.45g, 収率98%)を泡状物質として得た。

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 2933, 2873, 1711, 1678, 1479, 1431, 1421, 1273, 1074, 1006。

#### 【0145】実施例53

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド  
(例示化合物番号: 754)

参考例79(a)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-

メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例52と同様に反応させ、後処理した後、エーテル及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 150-151°C ;

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 2961, 2934, 1730, 1695, 1496, 1466, 1420, 1298, 1275, 1097。

#### 【0146】実施例54

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド  
(例示化合物番号: 766)

参考例79(b)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例52と同様に反応させ、後処理した後、エーテル及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 113-114°C ;

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 2960, 2934, 2873, 2859, 1695, 1612, 1568, 1510, 1466, 1300, 1036。

#### 【0147】実施例55

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,3-エチレンジオキシフェニル)オクタンアミド  
(例示化合物番号: 840)

参考例79(c)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,3-エチレンジオキシフェニル)オクタンアミドを、実施例52と同様に反応させ、後処理した後、ヘキサン及び酢酸エチルを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 175°C ;

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 2961, 2932, 2876, 2862, 1727, 1695, 1613, 1596, 1569, 1510, 1474, 1456, 1426, 1367, 1306, 1283, 1166, 1109, 1088, 1052。

#### 【0148】実施例56

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,6-ジメトキシフェニル)オクタンアミド  
(例示化合物番号: 439)

参考例79(d)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,6-ジメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例52と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を無色の泡状物質として得た。

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 2961, 2933, 1731, 1694, 1594, 1474, 1437, 1424, 1271, 1150, 1098。

#### 【0149】実施例57

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 351)

参考例79(e)で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-メトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例52と同様に反応させ、後処理した後、エーテル及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 151-153°C ;

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 2961, 2932, 1730, 1695, 1493, 1467, 1299, 1272 .

#### 【0150】実施例58

N-[2-tert-ブチル-5-(2-カルボキシエチル)フェニル]-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 756)

参考例70で得られたN-(2-tert-ブチル-5-ホルミルフェニル)-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミドを、参考例69と同様に反応させ、後処理することにより、N-[2-tert-ブチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミドを得た。次いで、得られたN-[2-tert-ブチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例52と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を無色の泡状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3089, 2960, 2934, 1711, 1676, 1495, 1466, 1277, 1097, 1016 .

#### 【0151】実施例59

N-[2-tert-ブチル-5-(2-カルボキシエチル)フェニル]-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 768)

参考例73で得られたN-[2-tert-ブチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例52と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を無色の泡状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 2960, 2935, 2860, 1711, 1678, 1612, 1568, 1510, 1466, 1421, 1132, 1036 .

#### 【0152】実施例60

N-[2-tert-ブチル-5-(2-カルボキシエチル)フェニル]-3-(2,6-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 441)

参考例75で得られたN-[2-tert-ブチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,6-ジメトキシフェニル)オクタンアミドを、実施例52と同様に反応させ、後処理した後、ジクロロメタン及びヘキサンを用いて再結晶化させることにより、目的化

合物を無色の結晶として得た。

融点 : 52-53°C ;

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3402, 3096, 2960, 2932, 2861, 1711, 1675, 1593, 1514, 1474, 1420, 1115, 1098, 1039 .

#### 【0153】実施例61

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド ナトリウム塩 (例示化合物番号: 406)

ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(124mM, 40ml)に、実施例1で得られたN-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド(2.28g, 5.00mmol)を加えた後、減圧下溶媒を留去し、真空下で十分乾燥させることにより、目的化合物を粉末状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  : 3264, 1658, 1611, 1590, 1552, 1507, 1466, 1409, 1394, 1289, 1260, 1209, 1156, 1040 .

#### 【0154】実施例62

N-[2-tert-ブチル-5-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 408)

参考例86で得られたN-[2-tert-ブチル-5-(1-ホルミル-1-メチルエチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド(266mg, 0.552mmol)のジメチルスルホキシド溶液(8ml)に、内温18°Cに保ちながら、亜塩素酸ナトリウム(152mg, 1.68mmol)の水溶液(3ml)を5分間かけて滴下し、直ちに室温まで昇温させた後、室温で3時間攪拌した。反応終了後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え過剰の酸化剤を分解させ、希塩酸を用いて溶液のpHを酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。濾過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を含水シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル1kgに水60mlを加えたものを25g使用、溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製した後、ジイソプロピルエーテルを用いて再結晶化させることにより、目的化合物(153mg, 収率52%)を結晶として得た。

融点 : 131-134°C ;

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta \text{ppm}$  : 0.83(3H, t, J=6Hz), 1.13-1.33(6H, m), 1.26(9H, s), 1.53(6H, s), 1.67-1.74(2H, m), 2.62-2.78(2H, m), 3.44-3.54(1H, m), 3.75(3H, s), 3.78(3H, s), 6.42-6.49(2H, m), 7.05-7.29(5H, m) .

#### 【0155】実施例63

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-

-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 827)

参考例82で得られたN-(2-tert-ブチル-5-ホルミルフェニル)-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミドを、実施例50と同様に反応させ、後処理した後、ヘキサン及びエーテルを用いて再結晶化させることにより、目的化合物を無色の結晶として得た。

融点: 168-169°C ;

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 2961, 2932, 1730, 1696, 1458, 1427, 1300, 1272, 1063, 940.

【0156】実施例64

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミド (例示化合物番号: 265)

参考例104で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミド(293mg)を、実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(285mg)を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 1732, 1651, 1518, 1495, 1466, 1404, 1366, 1310, 1291, 1248 ;

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.88(6H, t, J=6Hz), 0.99(3H, t, J=7Hz), 1.29(9H, s), 1.47-1.63(2H, m), 1.65-1.86(4H, m), 2.64-2.74(2H, m), 3.01-3.12(2H, m), 3.55(2H, s), 3.65-3.83(1H, m), 3.89(3H, s), 6.93-7.09(3H, m), 7.26-7.51(3H, m)。

【0157】実施例65

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド (例示化合物番号: 169)

参考例105で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 1730, 1653, 1520, 1464, 1404, 1366, 1308, 1290, 1248, 1140, 1090.

【0158】実施例66

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 1157)

参考例106で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 3327, 3258, 1729,

1713, 1655, 1518, 1495, 1404, 1298, 1247, 1142.

【0159】実施例67

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミド (例示化合物番号: 271)

参考例107で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 3327, 3260, 1731, 1713, 1656, 1518, 1495, 1404, 1297, 1248, 1143.

【0160】実施例68

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘキサンアミド (例示化合物番号: 59)

参考例108で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘキサンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 3256, 1730, 1713, 1655, 1518, 1495, 1404, 1298, 1248, 1142, 1031.

【0161】実施例69

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号: 599)

参考例109で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 1732, 1653, 1518, 1495, 1464, 1404, 1366, 1290, 1248, 1142.

【0162】実施例70

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ノナンアミド (例示化合物番号: 939)

参考例110で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ノナンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 1730, 1651, 1518, 1464, 1404, 1366, 1290, 1248, 1142, 1030.

【0163】実施例71

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフ

フェニル)デカンアミド(例示化合物番号:1075)

参考例111で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)デカンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3249, 1730, 1713, 1653, 1519, 1495, 1404, 1298, 1248, 1142, 1032.

#### 【0164】実施例72

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナミド(例示化合物番号:1158)

参考例112で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1730, 1657, 1518, 1494, 1466, 1404, 1367, 1300, 1248, 1143, 1091, 1032.

#### 【0165】実施例73

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド(例示化合物番号:1159)

参考例113で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1728, 1715, 1653, 1518, 1495, 1466, 1404, 1367, 1300, 1248, 1142.

#### 【0166】実施例74

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド(例示化合物番号:1160)

参考例114で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1728, 1715, 1657, 1518, 1495, 1466, 1404, 1367, 1302, 1248, 1142.

#### 【0167】実施例75

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ウンデカンアミド(例示化合物番号:1111)

参考例115で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ウンデカンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1732, 1715, 1651, 1520, 1495, 1464, 1404, 1366, 1308, 1291, 1248.

#### 【0168】実施例76

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-(4-エチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)デカンアミド(例示化合物番号:1063)

参考例119で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-エチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)デカンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3260, 1721, 1694, 1656, 1517, 1464, 1405, 1306, 1248, 1142, 1031.

#### 【0169】実施例77

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-エチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド(例示化合物番号:1161)

参考例117で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-エチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3324, 3256, 1730, 1654, 1519, 1495, 1404, 1306, 1248, 1142, 1031.

#### 【0170】実施例78

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシメチルフェニル)-3-(4-エチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド(例示化合物番号:593)

参考例118で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-エチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを実施例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3260, 1733, 1654, 1518, 1495, 1404, 1307, 1248, 1142, 1031.

#### 【0171】参考例1

3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-プロパン酸エチルエステル

2,4-ジメトキシベンズアルデヒド10.0g(60.2mmol)、マロン酸ジエチルエステル10.6g(66.3mmol)、安息香酸0.19g(1.6mmol)及びピペリジン0.20ml(2.0mmol)のベンゼン43ml溶液を生成する水を除きながら16時間加熱還流した。室温に戻し反応液を酢酸エチル-ヘキサン(2:1)で希釈し、飽和重曹水、1N塩

酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶し17.1g(収率92%)の目的化合物を結晶として得た。

融点 : 40-41°C (ジイソプロピルエーテル-ヘキサン) ;

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.28(3H, t, J=7Hz), 1.32(3H, t, J=7Hz), 3.83(3H, s), 3.84(3H, s), 4.23-4.36(4H, m), 6.44(1H, s), 6.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 8.06(1H, s) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1719, 1605, 1576, 1503, 1468, 1451, 1377, 1362, 1318, 1298, 1246, 1213 .

#### 【0172】参考例2

2-[1-(2, 4-ジメトキシフェニル)ヘキシル]マロン酸ジエチルエステル

参考例1で得られた化合物9.15g(29.7mmol)のエーテル9ml溶液を、氷冷した0.5Mベンチルマグネシウムブロミドエーテル溶液72ml(36mmol)に加え、同温度で1.5時間撹拌した。反応液を10%塩酸-氷の中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗した。乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲル200gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出し目的化合物8.65g(収率77%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.73-0.85(3H, m), 0.97(3H, t, J=7Hz), 1.00-1.32(6H, m), 1.28(3H, t, J=7Hz), 1.47-1.62(1H, m), 1.66-1.85(1H, m), 3.46-3.66(1H, m), 3.78(3H, s), 3.80(3H, s), 3.82-3.96(3H, m), 4.21(2H, q, J=7Hz), 6.39(1H, d, J=8Hz), 6.40(1H, s), 7.00(1H, d, J=8Hz) ;

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1754, 1733, 1613, 1587, 1508, 1466, 1421, 1369, 1292, 1263, 1209, 1158, 1136, 1037 .

#### 【0173】参考例3

3-(2, 4-ジメトキシフェニル)オクタン酸

(i) 2-[1-(2, 4-ジメトキシフェニル)ヘキシル]マロン酸

参考例2で得られた化合物8.37g(22.0mmol)のエタノール50ml溶液に苛性ソーダ4.40g(110mmol)の水14ml溶液を加え、2.5時間加熱還流した。室温に戻し、エタノールを留去した後、残渣を濃塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後溶媒を留去し、泡状物質としてジカルボン酸6.57gを得た。

(ii) 上記のジカルボン酸6.57gのキシレン60ml溶液を3時間加熱還流した。溶媒を留去し残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しジクロロメタン-メタノール(1:0~10:1)で溶出し目的とするカルボン酸4.55g(2工程で収

率74%)を結晶として得た。

融点 : 52-53°C (ヘキサン) ;

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.78-0.91(3H, m), 1.06-1.32(6H, m), 1.50-1.76(2H, m), 2.58-2.69(2H, m), 3.39(1H, quintet, J=7.5Hz), 3.77(3H, s), 3.79(3H, s), 6.42-6.49(2H, m), 7.01(1H, d, J=8.5Hz) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1701, 1612, 1587, 1504, 1466, 1437, 1421, 1319, 1294, 1265, 1209, 1155, 1124, 1045 .

#### 【0174】参考例4

4-ト-ブチル-3-ニトロ安息香酸メチルエステル

4-ト-ブチル-3-ニトロ安息香酸20.9g(0.094mol)のジクロロメタン200ml溶液に、氷冷下、オキサリルクロリド13ml(0.15mol)、ついで、N, N-ジメチルホルムアミド0.3mlを加えた後、反応温度を室温に戻し4時間撹拌した。過剰の試薬と溶媒を留去し、残渣を再度ジクロロメタン150mlに溶解し、氷冷下ピリジン19ml(0.25mol)及びメタノール6.0ml(0.15mol)を加え30分間撹拌した。反応温度を室温に戻しさらに30分間撹拌を行った。反応液に水を加えて反応を停止させ溶媒を留去した。残渣より酢酸エチルで抽出し、抽出液を2N塩酸、水、飽和重曹水、水で順次洗浄した後、溶媒を留去し22.7gの目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1731, 1618, 1536, 1437, 1371, 1298, 1266, 1248, 1124 .

#### 【0175】参考例5

2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルアニリン

参考例4の化合物22.7gのメタノール400ml溶液に亜鉛末40g及び酢酸8mlを加え40分間撹拌した。再び亜鉛末26.6g(総量66.6g(1.02mol))を加え1時間半にわたって酢酸20mlを滴下し、さらに2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル-ヘキサン(10:1)で希釈し、セライトを用いて濾過した。濾液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、飽和重曹水で1回、水で1回洗浄した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル150gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(30:1~4:1)で溶出し16.5g(参考例4で用いた原料からの収率、85%)の目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.43(9H, s), 3.88(3H, s), 3.93(2H, br. s), 7.26-7.41(3H, m) ;

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3499, 3387, 3237, 1715, 1626, 1568, 1437, 1418, 1308, 1239, 1123 .

#### 【0176】参考例6

N-(2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)オクタンア

## ミド

参考例3の化合物1.03g(3.7mmol)と触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドのジクロロメタン10ml溶液に塩化オキサリル0.64ml(7.4mmol)を加えて1時間撹拌した。溶媒及び過剰の試薬を留去し酸塩化物を得た。一方、参考例5の化合物772mg(3.7mmol)及びピリジン2mlのジクロロメタン5ml溶液を氷冷し、先に得た酸塩化物のジクロロメタン9ml溶液を2分間で滴下した。反応温度を室温に戻してさらに20分間撹拌し、水を加え反応を終結させた。酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で反応液を希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(2:3)で溶出し泡状物質として目的化合物1.66g(収率96%)を得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm : 0.81-0.87(3H, m), 1.18-1.31(6H, m), 1.28(9H, s), 1.68-1.76(2H, m), 2.62-2.79(2H, m), 3.47-3.58(1H, m), 3.78(6H, s), 3.87(3H, s), 6.43-6.50(2H, m), 7.01(1H, br. s), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.75-7.79(1H, m), 7.93(1H, br. s) ;

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1725, 1651, 1613, 1507, 1464, 1300, 1264, 1210, 1123, 1038 .

## 【0177】参考例7

2-tert-ブチル-5-ヒドロキシメチル-1-ニトロベンゼン

4-tert-ブチル-3-ニトロ安息香酸6.0g(26.9mmol)及びトリエチルアミン3.12g(30.9mmol)のテトラヒドロフラン60ml溶液に、氷冷下、クロルギ酸エチル3.12g(28.8mmol)のテトラヒドロフラン10ml溶液を10分間で滴下した。同温度で45分間撹拌した後、反応液をセライトで濾過し、さらに沈殿をテトラヒドロフランで洗浄した。濾液と洗液を合わせた溶液を、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム3.76g(99.5mmol)のテトラヒドロフラン40mlと水40mlの混合液に25分間で滴下し、さらに2時間同温度で撹拌した。反応液を濃縮し、テトラヒドロフランを留去した。残渣をエーテル-水に分配し、水層よりエーテル抽出を行った。有機層を合わせ、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(20:80~30:70)で溶出し5.24g(93%)の目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm : 1.40(9H, s), 4.69(2H, d, J=5Hz), 7.33(1H, s), 7.41(2H, d, J=9.5Hz), 7.53(1H, d, J=9.5Hz) .

## 【0178】参考例8

2-tert-ブチル-5-ホルミル-1-ニトロベンゼン

参考例10の化合物30g(0.14mol)のクロロホルム溶液450mlに二酸化マンガン240gを加え、室温で1時間撹拌した。反応後濾過により二酸化マンガンを取り除き溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶出し、目的化合物27.4gを得た。

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 2975, 1706, 1612, 1537, 1369, 1061.

## 【0179】参考例9

2-tert-ブチル-5-[(E)-2-エトキシカルボニルエチニル]-1-ニトロベンゼン

55%水素化ナトリウム(油性)8.0g(0.18mol)をヘキサンで2回洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド250mlを加え、さらに氷冷下ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル31ml(0.16mol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液50mlを加えた。室温で40分間撹拌した後、再びこの溶液を氷冷し、参考例8で得られた化合物27g(0.13mol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液50mlを30分間で加え、さらに1時間撹拌した。反応液をエーテルで希釈し、10%塩酸、水で順次洗浄した。乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:6)で溶出し、目的化合物20.6gを結晶として得た。

融点 : 77~78°C (酢酸エチル-ヘキサン) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 2973, 1708, 1645, 1535, 1372, 1317, 1188, 1036, 833.

## 【0180】参考例10

2-tert-ブチル-5-シアノメチル-1-ニトロベンゼン

参考例7で得られた化合物1.12g(5.35mmol)のジクロロメタン20ml溶液に、氷冷下メシルクロリド629mg(5.49mmol)、次いでトリエチルアミン566mg(5.60mmol)を加え、同温度で1時間撹拌した。反応液に水を加え反応を停止し、ジクロロメタンを留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で3回洗浄し、乾燥した後溶媒を留去した。このようにして得られたメシル化物をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解しシアニ化ナトリウム313mg(6.39mmol)、次いでヨウ化ナトリウム1.20g(8.00mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で数回、飽和食塩水で1回洗浄し、乾燥した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル20gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-アセトン(8:1~5:1)で溶出し目的化合物1.10g(収率95%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm : 1.40(9H, s), 3.77(2H, s), 7.28-7.62(3H, m).



## 【0181】参考例11

2-(4-tert-ブチル-3-アミノフェニル)酢酸 メチルエステル

(i) 2-(4-tert-ブチル-3-ニトロフェニル)酢酸 メチルエステル参考例10で得られた化合物1.50g(6.87mmol)を水4.1mlと濃硫酸4.1mlの混合液に加え160℃で30分間加熱還流した。反応液を水-水の中に注ぎジクロロメタンで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄して乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をベンゼン18ml及びメタノール2mlの混合液に溶解し、10%トリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液4.50ml(9.0mmol)を加えて40分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出し1.46g(参考例10の化合物からの収率85%)の目的化合物を結晶として得た。

融点 : 92~95℃(ヘキサン-酢酸エチル) ; NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm : 1.39(9H, s), 3.63(2H, s), 3.72(3H, s), 7.23-7.27(1H, m), 7.33-7.39(1H, m), 7.47-7.54(1H, m) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 3440, 1738, 1731, 1531, 1373, 1346, 1192, 1174, 998, 814。

【0182】(ii) 2-(4-tert-ブチル-3-アミノフェニル)酢酸 メチルエステル(i)で得られた化合物1.06g(4.21mmol)のメタノール30ml懸濁液に亜鉛末5.52g(84.4mmol)を加え、さらに1時間酢酸を0.8mlずつ4回加えた。その後2時間攪拌し、反応液を酢酸エチルで希釈してセライトを用い濾過した。濾液を濃縮し、再度酢酸エチルに溶解させ、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(4:1)で溶出し目的化合物870mg(収率94%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm : 1.40(9H, s), 3.50(2H, s), 3.68(3H, s), 3.68(2H, br. s), 6.55-6.68(2H, m), 7.15-7.21(1H, m) ;

IRスペクトル(liquid film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 3490, 3380, 1736, 1624, 1570, 1511, 1426, 1302, 1258, 1156, 1017。

## 【0183】参考例12

N-[2-tert-ブチル-5-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド

参考例3及び参考例11の化合物を用い、参考例6と同様の方法によってアシル化反応を行い、目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm : 0.84(3H, t, J=6Hz), 1.13-1.34(6H, m), 1.26(9H, s), 1.62-1.79(2H, m), 2.55-2.80(2H, m), 3.42-3.58(1H, m), 3.54(2H, s), 3.68(3H, s), 3.78(6H, s), 6.39-6.51(2H, m), 6.95-7.15(3H, m), 7.20-7.33(2H, m) ;

IRスペクトル(liquid film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 3231, 1740, 1655, 1613, 1507, 1291, 1260, 1208, 1158, 1038, 834。

## 【0184】参考例13

2-tert-ブチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)アニリン

参考例9の化合物を用い、参考例43(ii)と同様な接触還元反応によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 3493, 3385, 1732, 1623, 1570, 1509, 1424, 1370, 1258, 1183, 1041。

## 【0185】参考例14

N-[2-tert-ブチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド

参考例3及び参考例13の化合物を用い、参考例6と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

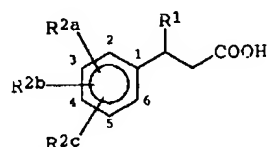
IRスペクトル(liquid film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 3260, 1736, 1653, 1507, 1464, 1291, 1260, 1208, 1158, 1040, 832。

## 【0186】参考例15

2,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに種々の芳香族アルデヒドを用い参考例1と同様の方法によって2-プロペン酸誘導体を得、これらを参考例2と同様な方法によって種々のグリニヤール試薬と反応させマロン酸誘導体を得た。このようにして得られたマロン酸誘導体を、参考例3と同様な加水分解、脱炭酸反応によって下記に示されるカルボン酸誘導体15a-15hを得た。

## 【0187】

## 【化16】



## 【0188】

## 【表2】

参考例番号	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>1</sup>	形状 IRスペクトル(liq film) ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup>
-------	-----------------	-----------------	-----------------	----------------	---

1 5 a	2-OMe	4-SMe	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	油状物質 2679, 1707, 1595, 1493, 1401, 1244, 1134, 1036, 955, 880, 808.
1 5 b	2-OMe	4-SO <sub>2</sub> iPr	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	油状物質 1734, 1709, 1595, 1576, 1493, 1466, 1404, 1304, 1248, 1169, 1140, 1053, 1032.
1 5 c	2-OMe	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	油状物質 1705, 1613, 1588, 1505, 1464, 1457, 1420, 1379, 1260, 1200, 1161.
1 5 d	2-OMe	4-SO <sub>2</sub> iPr	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	油状物質 3520, 3240, 1709, 1595, 1493, 1466, 1404, 1304, 1248, 1138, 1032.
1 5 e	2-OEt	4-OMe	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	油状物質 1707, 1613, 1586, 1507, 1466, 1395, 1293, 1260, 1200, 1167, 1131, 1044.
1 5 f	2-OEt	4-OMe	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	油状物質 1707, 1613, 1588, 1507, 1466, 1395, 1366, 1260, 1200, 1167, 1121, 1044.
1 5 g	2-OMe	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	油状物質 2670, 2361, 1707, 1613, 1588, 1505, 1455, 1291, 1200, 1038, 835.
1 5 h	2-OMe	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	油状物質 2670, 2361, 1707, 1613, 1505, 1287, 1200, 1161, 1038, 835.

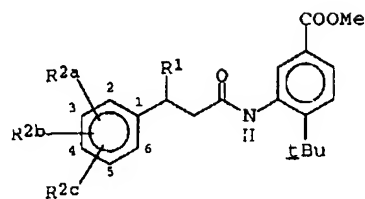
上記表中、Meはメチル基を、Etはエチル基を、iPrはイソプロピル基をPhはフェニル基を示す。

【0189】参考例16

表中に示す参考例番号の化合物を原料として用い、参考例6と同様のアシル化反応によって参考例16a～16xの化合物を得た。

【0190】

【化17】



【0191】

【表3】

参考例番号 (原料の参考例番号)	R <sup>2a</sup> 形状	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup> IRスペクトル(KBr)	R <sup>1</sup> ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup>
1 6 a (15a)	2-OMe 泡状物質	4-SCH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> 1724, 1651, 1597, 1564, 1522, 1493, 1462, 1437, 1400, 1365, 1302, 1244, 1122, 1036.
1 6 b (23a)	2-OMe 泡状物質	4-OMe	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 3245, 1725, 1650, 1612, 1507, 1465, 1437, 1300, 1263, 1248, 1209, 1156, 1123, 1038.
1 6 c	2-OMe	4-OEt	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>

(25a)	泡状物質		1725, 1651, 1613, 1586, 1507, 1437, 1300, 1264, 1248, 1202, 1121*.
1 6 d (23b)	2-OMe 泡状物質	4-OMe	H (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> 3248, 1725, 1650, 1612, 1507, 1300, 1209, 1122, 1038, 834.
1 6 e (29)	2-OMe 泡状物質	4-OMe	5-Me (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> 3249, 1725, 1652, 1614, 1513, 1466, 1437, 1300, 1266, 1248, 1207, 1123, 1040.
1 6 f (31)	2-OMe 泡状物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> 1721, 1653, 1611, 1588, 1507, 1410, 1302, 1250, 1202, 1129, 1042*.
1 6 g (32)	2-OMe 泡状物質	4-OMe	5-F (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> 3249, 1725, 1652, 1517, 1438, 1407, 1324, 1301, 1248, 1204, 1123, 1035.
1 6 h (33)	2-OMe 泡状物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> 1723, 1655, 1611, 1586, 1507, 1466, 1437, 1412, 1304, 1200, 1156*.
1 6 i (23c)	2-OMe 泡状物質	4-OMe	H CH <sub>2</sub> CH(Me) <sub>2</sub> 3249, 1725, 1652, 1612, 1437, 1301, 1209, 1121, 1038, 834.
1 6 j (35)	2-OMe 泡状物質	4-OMe	5-Cl (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 3252, 1724, 1652, 1604, 1506, 1465, 1437, 1301, 1247, 1206, 1122, 1033.
1 6 k (25b)	2-OMe 泡状物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	H (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> 1724, 1652, 1613, 1587, 1507, 1464, 1451, 1437, 1301, 1264, 1248*.
1 6 L (25c)	2-OMe 泡状物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	H (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> 1725, 1652, 1612, 1587, 1507, 1451, 1300, 1264, 1248, 1163, 1123*.
1 6 m (23d)	2-OMe 泡状物質	4-OMe	H CH(Me) <sub>2</sub> 1722, 1651, 1612, 1587, 1508, 1466, 1437, 1365, 1300, 1263, 1248, 1209, 1157, 1122, 1038.
1 6 n (37a)	2-OMe 泡状物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	5-Cl (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> 1725, 1652, 1604, 1506, 1445, 1437, 1301, 1266, 1248, 1203, 1123.
1 6 p	2-OMe	4-OMe	H (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

(23e)	泡状物質			1723, 1651, 1613, 1588, 1507, 1437, 1408, 1300, 1264, 1248, 1210*.
16 q (15e)	2-OEt 泡状物質	4-OMe	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 1723, 1653, 1611, 1586, 1507, 1437, 1300, 1260, 1251, 1200, 1167, 1123*.
16 r (15f)	2-OEt 泡状物質	4-OMe	H	CH <sub>2</sub> CH(Me) <sub>2</sub> 1725, 1653, 1612, 1507, 1436, 1302, 1264, 1249, 1201, 1121, 1044.
16 s (37b)	2-OMe 泡状物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	5-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 3248, 1724, 1652, 1604, 1506, 1404, 1302, 1202, 1122, 1025, 1003.
16 t (40)	2-OMe 粘稠物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 3245, 1723, 1651, 1611, 1507, 1300, 1200, 1123, 1038, 994, 835**.
16 u (37c)	2-OMe 泡状物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	5-Cl	CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> 1720, 1661, 1603, 1504, 1464, 1446, 1406, 1365, 1302, 1267, 1248, 1203, 1169, 1124*.
16 v (37d)	2-OMe 泡状物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	5-Cl	CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> 1722, 1655, 1603, 1504, 1462, 1445, 1396, 1365, 1302, 1267, 1248, 1203, 1172, 1124*.
16 w (51a)	2-OMe 粘稠物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 3250, 1723, 1657, 1611, 1507, 1410, 1301, 1200, 1127, 1038**.
16 x (51b)	2-OMe 油状物質	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 3250, 1723, 1659, 1603, 1505, 1406, 1304, 1202, 1127, 1032, 913**.

\* : filmで測定した。

\*\* : neatで測定した。

上記表中、t Buはターシャリーブチル基を示し、Etはエチル基を示し、Meはメチル基を示す。

#### 【0192】参考例17

3-(2,4-ジメトキシ-5-ホルミルフェニル)オクタン酸

(i) 3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタン酸メチルエステル

参考例3の化合物6.78g(24.2mmol)のジクロロメタン70ml溶液にオキサリクロリド3.3ml(38mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミ

ド2滴を加え1時間攪拌した。過剰の試薬及び溶媒を留去して得られる酸塩化物を再度ジクロロメタン100mlに溶解させ、氷冷下ピリジン5.1ml及びメタノール1.5mlを加え同温度で20分間攪拌した。水を加え反応を終結させ有機溶媒を留去した。残渣より酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出し、抽出液を2N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィに付し、ヘキサン-酢酸エチル(20:1~5:1)で溶出しメチルエステル7.10g(定量的収率)

を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1739, 1614, 1588, 1507, 1466, 1438, 1291, 1261, 1210, 1158, 1037。

【0193】(ii) 3-(2,4-ジメトキシ-5-ホルミルフェニル)オクタン酸メチルエステル

(i) で得られた化合物11.56g (39.3mmol) 及びジクロロメチルメチルエーテル13.54g (117.8mmol) のジクロロメタン200ml 溶液を塩-氷浴で冷却し、四塩化チタン12.9ml (118mmol) を10分間で滴下し、さらに40分間同温度で攪拌した。氷-水を加え反応を終結させ、エーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル250gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:0~3:2)で溶出し、ホルミル誘導体11.70g (収率92%) を結晶として得た。

融点 : 70~71°C (エーテル-ヘキサン) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1738, 1666, 1605, 1578, 1500, 1470, 1437, 1418, 1356, 1325, 1273, 1217, 1161, 1134, 1103, 1026。

【0194】(iii) (ii) で得られた化合物を用い実施例1と同様の方法によって加水分解し目的化合物を結晶として得た。

融点 : 110~111.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)

;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1709, 1672, 1609, 1471, 1440, 1417, 1277, 1215, 1134, 1106, 1030。

【0195】参考例18

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシ-5-シアノフェニル)オクタンアミド

参考例46で得られた化合物235mg (0.46mmol) 及び四臭化炭素456mg (1.38mmol) のテトラヒドロフラン4.5ml 溶液に、氷冷下トリフェニルホスフィン360mg (1.37mmol) を加え同温度で2時間攪拌した。トリエチルアミン0.1ml (0.72mmol) を加えさらに1時間氷冷下攪拌した後、反応液に水を加えテトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で数回洗浄した。乾燥後溶媒を留去し残渣をシリカゲル10gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-酢酸エチル(1:0~30:1)で溶出し目的化合物209mg (収率92%) を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3267, 2221, 1724, 1656, 1611, 1505, 1468, 1438, 1301, 1286, 1214, 1124, 1027。

【0196】参考例19

2-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタン酸

(i) 2-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-ペ

ンチルマロン酸ジエチルエステル

55%油性水素化ナトリウム195mg (4.50mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド5ml 懸濁液を氷冷し、2-(2,4-ジメトキシフェニル)マロン酸ジエチルエステル(ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー, 第21巻, 第737頁(1984年). [J.Heterocycl.Chem., 21, 737(1984).] に記載) 1.29g (4.34mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド9ml 溶液を2分間で滴下し、同温度で20分間攪拌した。ペンチルプロミド1.1ml (8.9mmol) を加え、室温で15分間、80°Cで3時間攪拌した後、再び氷冷し、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:3)で溶出するものを集め、1.32g (収率83%) のジエステル誘導体を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1738, 1613, 1586, 1507, 1464, 1366, 1241, 1210, 1142, 1038。

【0197】(ii) (i) で得られた化合物1.30g (3.55mmol) をエタノール20ml に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液10.0ml (20.0mmol) を加え、3時間加熱還流した。エタノールを留去した後、1N塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をキシレン20ml に溶解し、80分間加熱還流した。室温に冷却後、反応液をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:3~1:1)で溶出するものを集め、805mg (収率85%) の目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1703, 1613, 1590, 1509, 1464, 1293, 1266, 1210, 1160, 1040。

【0198】参考例20

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2-メトキシ安息香酸メチルエステル

(i) 4-ヒドロキシメチル-2-メトキシ安息香酸メチルエステル

4-メチル-2-メトキシ安息香酸メチルエステル7.64g (42.4mmol) の四塩化炭素140ml 溶液に、窒素気流下N-ブROMOSクシンイミド9.07g (51.0mmol) 及びアゾビスイソブチロニトリル120mg 加え70°Cで1時間攪拌し、さらに200mg (合計320mg (1.95mmol)) を加えて1時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え過剰の試薬を分解し、有機層が1/4程度になるまで濃縮した。濃縮液を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水、

水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣(粗製4-ブプロメチル-2-メトキシ安息香酸メチルエステル)11.26gのN,N-ジメチルホルムアミド100ml溶液に酢酸ナトリウム13.48g(164mmol)を加え60℃で2時間30分撹拌した。溶媒を留去し得られる残渣に水を加え、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出した。抽出液を2N塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄し乾燥後溶媒を留去することにより粗製4-アセトキシメチル-2-メトキシ安息香酸メチルエステル10.49gを得た。このようにして得られたアセチル化合物のメタノール100ml溶液に0.51Mナトリウムメトキシドメタノール溶液9.6ml(4.9mmol)を加え1時間撹拌した。酢酸0.6mlを加え反応を終結させ、溶媒を留去し得られた残渣に水を加え、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル250gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(2:1)で溶出しアルコール誘導体4.39g(3工程収率53%)を油状物質として得た。

IRスペクトル(liq)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ : 3430, 1713, 1614, 1576, 1503, 1463, 1436, 1415, 1292, 1255, 1090。

【0199】(ii) (i)で得られた化合物19.80g(0.101mol)及び4-ブチルジメチルシリクロリド16.91g(0.112mol)のジクロロメタン150ml溶液に、トリエチルアミン15.5ml(0.110mol)及び4-N,N-ジメチルアミノピリジン616mg(5.04mmol)を加え2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で希釈し、それを氷冷した1N塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後溶媒を留去して目的化合物32.20g(定量的収率)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 0.11(6H, s), 0.95(9H, s), 3.88(3H, s), 3.91(3H, s), 4.76(2H, s), 6.89(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, s), 7.77(1H, d, J=8Hz); IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ : 1732, 1615, 1462, 1416, 1370, 1293, 1256, 1088, 1036, 839。

#### 【0200】参考例21

4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メトキシベンズアルデヒド(i) (4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メトキシフェニル)メタノール

参考例20で得られた化合物32.19g(0.101mol)のテトラヒドロフラン50ml溶液を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム3.51g(92.5mmol)のテトラヒドロフラン250ml懸濁液に30分間で滴下し、同温度で1時間、さらに室温で40分間撹拌した。再び反応混合物を氷冷し、水3.5mlを加

え反応を終結させ、さらに15%苛性ソーダ水溶液3.5ml及び水10.5mlを撹拌下加えた。硫酸マグネシウムを加えて反応液を濾過し、さらに溶媒を留去して29.30g(定量的収率)のアルコール誘導体を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ : 1615, 1588, 1464, 1420, 1256, 1156, 1096, 1044, 839, 778。

【0201】(ii) (i)で得られたアルコール誘導体29.30gのジクロロメタン150ml溶液に二酸化マンガンを87.65g(1.01mol)を加え室温で2時間撹拌しさらに二酸化マンガンを41.2g

(0.474mol)を加えて30℃で1.5時間、次いで加熱還流下1時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液より溶媒を留去することにより目的化合物27.29g(定量的収率)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 0.12(6H, s), 0.96(9H, s), 3.93(3H, s), 4.78(2H, s), 6.93(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, s), 7.78(1H, d, J=8Hz), 10.43(1H, s); IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ : 1686, 1611, 1462, 1422, 1395, 1258, 1160, 1100, 1034, 841。

#### 【0202】参考例22

3-(4-アセトキシメチル-2-メトキシフェニル)オクタン酸

(i) 1-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メトキシフェニル)ヘキシルアルコール参考例21の化合物27.91g(99.5mmol)のテトラヒドロフラン100ml溶液を、氷冷した1.62Mベンチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液100mlに30分間で滴下し、室温に反応温度を上昇させて1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出し抽出液を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル250gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶出しアルコール誘導体30.67g(収率87%)を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ : 1615, 1584, 1464, 1420, 1372, 1254, 1158, 1096, 839, 778。

【0203】(ii) 1-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-オキソヘキサン

オキサリクロリド9.0ml(0.10mol)のジクロロメタン100ml溶液を-78℃に冷却しジメチルスルホキシド14.0ml(0.20mol)のジクロロメタン50ml溶液を内温-60℃以下に保ちながら35分間で加えた。-78℃で30分間撹拌した後、同温度で(i)で得られた化合物30.65g(86.9mmol)のジクロロメタン60ml溶液を35分間で加えさらに30分間撹拌した。トリエチルアミン60ml(0.43mol)を同温度で17分かけて滴下し

10分間攪拌した後、ドライアイス-アセトン浴をはずし、さらに50分間攪拌し、水を加えて反応を終結させた。反応液をジクロロメタンで希釈し、有機層を氷冷した2N塩酸、水、飽和重曹水で順次洗浄し乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル250gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:9)で溶出しケトン誘導体27.84g(収率91%)を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1611, 1464, 1416, 1370, 1254, 1165, 1100, 1036, 839.

【0204】(iii) 3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メトキシフェニル)-2-オクテン酸 エチルエステル

5%水素化ナトリウム(油性)5.25g(0.120mol)をヘキサンで洗浄し、テトラヒドロフラン70mlに懸濁させた。その懸濁液に氷冷下ジエチルホスホノ酢酸 エチルエステル26.0ml(0.131mol)のテトラヒドロフラン30ml溶液を40分間で滴下し、氷浴をはずして室温で10分間攪拌した。次いでiiで得られた化合物27.83g(79.4mmol)のテトラヒドロフラン50ml溶液を5分間で加え、2.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル250gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:9)で溶出して目的とするエステル誘導体32.95g(収率98.7%)を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1728, 1717, 1642, 1464, 1414, 1256, 1221, 1152, 1098, 839.

【0205】(iv) 3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メトキシフェニル)オクタン酸 エチルエステル

(iii)で得られた化合物27.92g(66.4mmol)の酢酸エチル200ml溶液に10%Pd-C 1.58gを加え水素気流下1時間激しく攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を濃縮して28.25g(定量的収率)の還元体を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1736, 1507, 1464, 1420, 1372, 1256, 1160, 1096, 1040, 839.

【0206】(v) 3-(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)オクタン酸

(iv)で得られた化合物32.64g(77.2mmol)のエタノール80ml溶液に2N苛性ソーダ水溶液80mlを加え1時間40分加熱還流した。溶媒を留去し残渣に2N塩酸を加え酸性とし酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し溶媒を留去して22.09g(定量的収率)のカルボン酸誘導体を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1709, 161

3, 1582, 1507, 1464, 1420, 1260, 1160, 1044, 820.

【0207】(vi) (v)で得られた化合物11.53g(41.1mmol)及びピリジン12ml(148mmol)のトルエン100ml溶液に無水酢酸12.0ml(127mmol)及び4-N, N-ジメチルアミノピリジン106mg(0.868mmol)を加え室温で30分間攪拌した。反応液に氷-水-アセトンを加え2時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、それを2N塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄した。乾燥後溶媒を留去して得られる残渣シリカゲル250gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:2~2:1)で溶出し目的化合物12.11g(収率91%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.83(3H, t, J=6Hz), 1.10-1.29(6H, m), 1.59-1.71(6H, m), 2.11(3H, s), 2.57-2.71(2H, m), 3.43-3.53(1H, m), 3.81(3H, s), 5.06(2H, s), 6.83(1H, d, J=1Hz), 6.89(1H, dd, J=1Hz, 8Hz), 7.11(1H, d, J=8Hz);

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1742, 1709, 1509, 1464, 1422, 1379, 1260, 1227, 1161, 1042.

【0208】参考例23a

3-(2, 4-ジメトキシフェニル)ヘプタン酸

1.5M n-ブチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液24.2ml(36.3mmol)に、塩-氷浴で冷却下ヨウ化銅(I)686mg(3.60mmol)を加え15分間攪拌した。次いで参考例1の化合物7.47g(24.3mmol)のテトラヒドロフラン25ml溶液を同温度で20分間かけて滴下し、さらに30分間攪拌した。反応液に濃塩酸を加え中和しセライトを用いて反応液を濾過した。濾液を濃縮し、再び酢酸エチルに溶解させ、それを飽和塩化アンモニウム水溶液で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサノン-酢酸エチル(10:1~5:1)で溶出し9.15g(定量的収率)の2-[1-(2, 4-ジメトキシフェニル)ベンチル]マロン酸ジエチルエステルを油状物質として得た。このマロン酸誘導体を用い、参考例3と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2675, 1707, 1614, 1588, 1507, 1466, 1292, 1210, 1158, 1038.

【0209】参考例23b

3-(2, 4-ジメトキシフェニル)ノナン酸

n-ブチルマグネシウムブロミドのかわりにn-ヘキシルマグネシウムブロミドを用い参考例23aと同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1707, 1612, 1587, 1506, 1464, 1439, 1418, 1292, 1261, 1209,

1157, 1132, 1038。

【0210】参考例23c

3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-メチルヘキサノ酸

n-ブチルマグネシウムブロミドのかわりにi-ブチルマグネシウムブロミドを用い参考例23aと同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$ : 2680, 2361, 1707, 1613, 1507, 1289, 1210, 1158, 1038, 835。

【0211】参考例23d

3-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-メチルペンタン酸

n-ブチルマグネシウムブロミドのかわりにi-プロピルマグネシウムブロミドを用い参考例23aと同様の方法によって油状物質として目的化合物を得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$ : 1707, 1612, 1587, 1506, 1466, 1439, 1418, 1385, 1367, 1294, 1261, 1209, 1157, 1134, 1038。

【0212】参考例23e

3-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘキサン酸

n-ブチルマグネシウムブロミドのかわりにn-プロピルマグネシウムブロミドを用い参考例23aと同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$ : 1709, 1613, 1588, 1507, 1464, 1439, 1418, 1262, 1210, 1158, 1129, 1040。

【0213】参考例24

3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)オクタン酸メチルエステル

参考例15cの化合物3.72g(10.4mmol)をベンゼン30ml及びメタノール10ml混合溶媒に溶かし、2Mトリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液6.26mlを加え30分間室温で放置した。溶媒を留去し残渣をシリカゲル150gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:4)で溶出し4.09gのメチルエステル[油状物質; IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$ : 1734, 1613, 1588, 1507, 1457, 1420, 1377, 1036, 957, 940.]を得た。この化合物を用い、参考例22(iv)と同様の還元反応により脱ベンジル化反応を行い目的化合物を油状

物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1713, 1615, 1597, 1509, 1468, 1435, 1289, 1196, 1160, 1125。

【0214】参考例25a

3-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)オクタン酸

(i) 3-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)オクタン酸メチルエステル

参考例24で得られた化合物1.43g(5.10mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド50ml溶液にヨウ化エチル489 $\mu$ l(6.12mmol)、炭酸セシウム1.99gを加え終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で数回、飽和食塩水で1回洗浄し乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出し1.39g(収率88%)のエチルエーテル誘導体を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1613, 1586, 1507, 1464, 1457, 1291, 1262, 1202, 1163。

【0215】(ii) (i)で得られたエチルエーテル誘導体を用い、実施例1と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

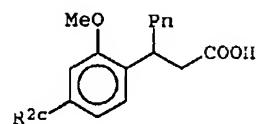
IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$ : 1709, 1615, 1286, 1507, 1464, 1455, 1420, 1291, 1262, 1202, 1163。

【0216】参考例25b~25d

参考例25aと同様の方法によって、種々のハロゲン化アルキルを用いエーテル誘導体とし、それらをさらに加水分解して参考例25b及び25cを得た。

【0217】

【化18】



【0218】

【表4】

参考例 番号	R <sup>2c</sup>	形状	IRスペクトル (liquid film) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$
25b	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	油状物質	1732, 1707, 1613, 1588, 1505, 1464, 1455, 1291, 1262, 1202, 1127.
25c	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	油状物質	1732, 1709, 1613, 1588, 1507, 1462, 1455, 1420, 1291, 1262, 1202, 1123.

上記表中、Etはエチル基を示し、Meはメチル基を示

し、Pnはベンチル基を示す。



## 参考例26

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例15cの化合物を用い、参考例6と同様の方法によってアミド誘導体〔泡状物質；NMRスペクトル(270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.77-0.90(3H, m), 1.10-1.36(6H, m), 1.27(9H, s), 1.63-1.80(2H, m), 2.61-2.81(2H, m), 3.42-3.60(1H, m), 3.77(3H, s), 3.87(3H, s), 5.03(2H, s), 6.47-6.60(2H, m), 6.95-7.99(11H, m).〕とし、さらにそれを用い、参考例43(i i)と同様の加水素分解反応によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1725, 1707, 1655, 1613, 1599, 1511, 1466, 1437, 1302, 1269, 1248.

## 【0219】参考例27

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-N', N'-ジエチルカルバモイルメチルオキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド  
(i) N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルメチルオキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド  
参考例26の化合物及びプロモ酢酸tert-ブチルエステルを用い参考例25a(i)と同様の方法によってエーテル誘導体を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1756, 1725, 1651, 1612, 1507, 1455, 1437, 1369, 1301, 1249, 1153.

【0220】(i i) N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-カルボキシメチルオキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド  
(i) で得られた化合物575mg (1.01mmol)とアニソール241μl (2.22mmol)のジクロロメタン15ml溶液にトリフルオロ酢酸1.0ml (15.0mmol)を加え、30℃で終夜撹拌した。溶媒及び過剰の試薬を留去し残渣をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチルで溶出してカルボン酸誘導体506mg (収率98%)を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1725, 1651, 1611, 1505, 1439, 1412, 1368, 1302, 1248, 1200, 1163.

【0221】(i i i) (i i) で得られた化合物506mg (0.99mmol)のアセトニトリル15ml溶液にカルボニルジイミダゾール192mgを加え1時間45分撹拌した。次いでジエチルアミン517μl (5.00mmol)を加えさらに1時間30分撹拌した。酢酸エチルで反応液を希釈し、希釈液を1N塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチルで溶出して目的化合物478mg (収率83%)を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1723, 1651, 1611, 1507, 1464, 1437, 1300, 1264, 1248, 1200, 1123.

## 【0222】参考例28

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニル)-3-(4-N'-tert-ブチルカルバモイルメチルオキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例27(i i)で得られた化合物及びn-ブチルアミンを用い、参考例27(i i i)と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1725, 1655, 1612, 1524, 1506, 1465, 1437, 1301, 1264, 1249, 1200.

## 【0223】参考例29

3-(2, 4-ジメトキシ-5-メチルフェニル)オクタン酸

(i) 3-[2, 4-ジメトキシ-5-(1, 3-ジチアン-2-イル)フェニル]オクタン酸メチルエステル

参考例17(i i)の化合物447mg (1.39mmol)のジクロロメタン12ml溶液に氷冷下1, 3-プロパンジオール150mg (1.39mmol)、硫酸マグネシウム1.0g、及び触媒量の三フッ化ホウ素エーテル錯体を加え2時間同温度で撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え中和し、セライトを用い脱水剤を濾過した。濾液を濃縮し残渣より酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル10gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(5:1)で溶出し589mg (定量的収率)の1, 3-ジチアン誘導体を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1737, 1613, 1585, 1508, 1465, 1438, 1299, 1207, 1035.

【0224】(i i) (i) で得られた化合物558mg (1.35mmol)、水素化トリブチルスズ1.576g (5.42mmol)、及びアゾビスイソブチロニトリル15mgのトルエン20ml溶液を6.5時間100℃で加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、そのままシリカゲル15gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(6:0~6:1)で溶出し還元体を含む混合物を得た。これを再度アルミナ30gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(20:0~20:1)で溶出し385mg (収率92%)の3-(2, 4-ジメトキシフェニル-5-メチル)オクタン酸メチルエステル〔油状物質；IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1739, 1615, 1591, 1513, 1466, 1438, 1301, 1207, 1159, 1040.〕を得た。このようにして得られた化合物を実施例1と同様の方法によって加水分解し目的化合物を油状物質として得た。

【0225】IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 1707, 1615, 1591, 1513, 1466, 1439, 1301, 120

7, 1041。

【0226】参考例30

3-[4-(3-ブロモプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]オクタン酸メチルエステル

参考例24の化合物及び1, 3-ジブロモプロパンを用い、参考例25a(i)と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 1613, 1587, 1506, 1466, 1290, 1260, 1202, 1162, 1131, 1038。

【0227】参考例31

3-[4-(3-メチルスルホニルプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]オクタン酸

参考例30で得られた化合物278mg(0.69mmol)のメタノール6ml溶液にナトリウムチオメキシド200mg(2.85mmol)を加え1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して希釈液を水で数回、飽和食塩水で1回洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:3)で溶出し少量の不純物を含む3-[4-(3-メチルチオプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]オクタン酸メチルエステルを得た。このメチルエステルのジクロロメタン10ml溶液に重曹200mg(2.38mmol)を加え氷冷して70%m-クロロ過安息香酸500mg(2.03mmol)をさらに加え、同温度で3時間撹拌した。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え過剰の過酸化物を分解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、次いで飽和食塩水で洗浄し乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸メチル(1:2)で溶出し3-[4-(3-メチルスルホニルプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]オクタン酸メチルエステル230mg(2工程収率83%)を油状物質[IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1731, 1613, 1588, 1507, 1466, 1420, 1310, 1202, 1163, 1134.]として得た。これを更に実施例1と同様な方法によって加水分解し目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1705, 1613, 1588, 1507, 1466, 1418, 1290, 1202, 1163, 1131。

【0228】参考例32

3-(2, 4-ジメトキシ-5-フルオロフェニル)オクタン酸

参考例17(i)で得られた化合物943mg(3.20mmol)の1, 2-ジクロロエタン5ml溶液を、1-フルオロ-5-トリフルオロメチルピリジニウム-2-スルホナート864mg(3.53mmol)の1, 2-ジクロロエタン10ml懸濁液に加え90℃で2.5時間撹拌した。反応混合物を飽和亜硫酸ナトリウ

ム水溶液に注ぎ、減圧下有機溶媒を留去した。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後溶媒を留去し残渣をシリカゲル20gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(8:1)で溶出し目的化合物を含む混合物を得た。これをさらにシリカゲル40gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-アセトン(7:1)で溶出して184mg(収率18%)のフッ化物[油状物質; IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1739, 1622, 1518, 1466, 1456, 1439, 1326, 1205, 1035.]を得た。これを用い実施例1と同様の方法で加水分解反応を行い、目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1708, 1622, 1518, 1466, 1456, 1440, 1326, 1205, 1036。

【0229】参考例33

3-[4-(3-メチルスルホニルアミノプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]オクタン酸

参考例30の化合物680mg(1.69mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド15ml溶液にアジ化ナトリウム450mg(6.92mmol)を加え90℃で2時間15分撹拌した。室温に戻した後反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で3回、次いで飽和食塩水で2回洗浄した。乾燥後、溶媒を留去して得られる油状のアジ化物をエタノール10mlに溶かし10%Pd-C 60mgを加えて水素気流下50分間激しく撹拌した。反応混合物をセライトを用い濾過し、濾液を濃縮しアミノ化合物を得た。このアミノ化合物のジクロロメタン15ml溶液を塩-氷で冷却しメシルクロリド130 $\mu$ l(1.69mmol)次いでトリエチルアミン246 $\mu$ l(1.95mmol)を加え1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希釈液を1N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した、乾燥後溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル60gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(1:1~0:1)で溶出し418mg(3工程収率59%)のスルホンアミド誘導体を泡状物質[IRスペクトル(film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1736, 1613, 1586, 1507, 1466, 1420, 1322, 1291, 1262, 1202, 1156.]として得た。これをさらに実施例1と同様な加水分解反応に付し目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1732, 1705, 1670, 1613, 1588, 1507, 1470, 1318, 1200, 1154。

【0230】参考例34a

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)-5-メチルヘキサンアミド

参考例23cの化合物及び参考例11の化合物を用い、参考例6と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

I Rスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3272, 1741, 1653, 1613, 1507, 1288, 1261, 1209, 1157, 1037。

【0231】参考例34b

N-(2-メチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド

参考例23dの化合物及び参考例11の化合物を用い、参考例6と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

I Rスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1722, 1651, 1612, 1587, 1508, 1466, 1437, 1408, 1365, 1300, 1263, 1248, 1209, 1157, 1122, 1038。

【0232】参考例35

3-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタン酸

参考例23aの化合物を用い、参考例17(i)と同様の方法でメチルエステルとした。このようにして得られたメチルエステル1.35g(4.82mmol)のアセトニトリル15ml溶液にN-クロロスクシンイミド676mg(5.06mmol)を加え50℃で5.5時間撹拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え過剰の試薬を分解し有機溶媒を減圧下留去した。残渣より酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。乾燥後溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル30gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出しクロロ誘導体852mg(収率56%)を油状物質として得た。このクロロ誘導体を用い実施例1と同様な方法によって加水分解し目的化合物を結晶として得た。

融点 : 91~92℃(ヘキサン-酢酸エチル) ;

I Rスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1704, 1604, 1506, 1465, 1439, 1303, 1292, 1206, 1160, 1033。

【0233】参考例36a

3-(5-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)オクタン酸メチルエステル

参考例24の化合物1.26g(4.48mmol)のベンゼン10ml溶液にスルフィルクロリド604mg(4.48mmol)を加え70℃で3.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸ソーダ水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出し1.24g(収率88%)の目的化合物を油状物質として得た。

I Rスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1736, 1611, 1586, 1496, 1465, 1419, 1319, 1294, 1283, 1208, 1163。

【0234】参考例36b

3-(5-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル

参考例36aと同様の方法によって、参考例39aの化合物を用い目的化合物を油状物質として得た。

I Rスペクトル(neat)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3230, 2361, 1732, 1611, 1497, 1206, 1165, 996, 884, 832。

【0235】参考例37a

3-[5-クロロ-4-(2-エトキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]オクタン酸

参考例36aの化合物及び2-エトキシエチルブロミドを用い、参考例25a(i)と同様の方法によってエーテル誘導体を得、これを実施例1と同様の方法によって加水分解し目的化合物を油状物質として得た。

I Rスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1732, 1705, 1603, 1578, 1505, 1459, 1449, 1397, 1071, 999。

【0236】参考例37b

3-[5-クロロ-4-(3-メトキシプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]ヘプタン酸

参考例36bの化合物及び3-メトキシ-1-トシルオキシプロパンを用い、参考例25a(i)と同様の方法によってエーテル誘導体を得、これを実施例1と同様の方法によって加水分解し目的化合物を粘潤物質として得た。

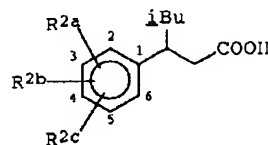
I Rスペクトル(neat)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3100, 1709, 1603, 1505, 1466, 1401, 1302, 1202, 886, 818。

【0237】参考例37c及び37d

参考例50aの化合物を用い、参考例36aと同様のクロル化反応及び実施例1と同様の加水分解反応を行い参考例37cの化合物を得た。参考例37cと同様にして参考例50bの化合物から参考例37dの化合物を得た。

【0238】

【化19】



【0239】

【表5】

参考例 番号	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	形状	I Rスペクトル (liquid film) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$
37c	2-OMe	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	5-Cl	油状物質	1707, 1603, 1578, 1502, 1464, 1448, 1396, 1302, 1203, 1169,

37d 2-OMe 4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OEt 5-Cl 油状物質 1151, 1128, 1070, 1036.  
1707, 1603, 1578, 1504, 1464,  
1448, 1396, 1302, 1203, 1178,  
1151, 1126, 1070, 1051.

上記表中、i Buはイソブチル基を示し、Etはエチル基を示し、Meはメチル基を示す。

【0240】参考例38

(-)-2-(2, 4-ジメトキシフェニル)ヘプタチン酸

(i) (-)-2-(2, 4-ジメトキシフェニル)ヘプタノール

参考例47aの化合物4.12g(9.68mmol)のテトラヒドロフラン50ml溶液を水冷し、水素化リチウムアルミニウム412mgをテトラヒドロフラン20ml懸濁液を1時間かけて滴下し、同温度で1時間撹拌した。反応液に水0.4ml、15%水酸化ナトリウム水溶液0.4ml、次いで、水0.8mlを順次滴下した。室温で10分間撹拌した後、反応液をセライトを用い濾過し、濾液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲル150gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出するものを集め、2.18g(収率89%)のアルコール誘導体を油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{24}$  : -12.8° (CHCl<sub>3</sub>, C=1.01) ;

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{max}cm^{-1}$  : 1613, 1588, 1505, 1464, 1289, 1260, 1208, 1158, 1136, 1038

【0241】(ii) (i)で得られた化合物2.01g(7.97mmol)の塩化メチレン20ml溶液に、メタンスルホンクロリド0.68ml(8.79mmol)を加えて水冷し、トリエチルアミン1.3ml(9.33mmol)を2分間かけて滴下した。同温度で15分間撹拌した後、水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、2N塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、シアニ化ナトリウム611mg(12.4mmol)及び15-クラウン-5(0.80ml, 4.0mmol)を加え、50℃で1時間、さらに100℃で1時間反応させた。室温に冷却後、水を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル150gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:10~1:5)で溶出させ純粋な分画を集めた。不純物を含んだ分画は、同じ方法で、カラムクロマトグラフィーで精製し、1.58g(収率75%)の目的化合物を油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{24}$  : -39.8° (CHCl<sub>3</sub>, C=1.02) ;

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{max}cm^{-1}$  : 2245, 161

3, 1588, 1509, 1464, 1291, 1208, 1160, 1134, 1036

【0242】参考例39a

3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)ヘプタノ酸 メチルエステル参考例15gの化合物を用い、参考例17(i)と同様の方法によりメチルエステルとし、これを参考例43(ii)と同様の方法により加水分解し目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{max}cm^{-1}$  : 1738, 1613, 1586, 1507, 1291, 1260, 1200, 1163, 1123, 1038, 835.

【0243】参考例39b

3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサノ酸 メチルエステル

参考例15hの化合物を用い、参考例39aと同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{max}cm^{-1}$  : 1736, 1713, 1614, 1597, 1510, 1468, 1437, 1365, 1335, 1286, 1240, 1198, 1161, 1119, 1038.

【0244】参考例40

3-[4-(3-メトキシプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]ヘプタノ酸

実施例39aの化合物及び3-メトキシ-1-トリシロキシプロパンを用い、参考例25a(i)と同様の方法によってエーテル誘導体とし、さらに実施例1と同様の方法によって加水分解し目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(neat)  $\nu_{max}cm^{-1}$  : 1729, 1709, 1613, 1586, 1507, 1291, 1200, 1123, 1038, 835.

【0245】参考例41

N-[2-(2, 4-ジメトキシフェニル)ヘプタチン]-N'-(2-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルフェニル)尿素

参考例3の化合物1.00g(3.57mmol)のジフェニルホスホリルアジド982mg(3.57mmol)及びトリエチルアミン361mg(3.57mmol)のベンゼン15ml溶液を2.5時間加熱還流した。室温に戻し参考例5の化合物739mg(3.57mmol)のベンゼン10ml溶液を加え再び2時間45分加熱還流した。室温に戻して、酢酸エチルで希釈し、それを2N塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(2:1)で溶出し尿素誘導体728mg(収率42%)を油状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1724, 1634, 1613, 1562, 1507, 1465, 1437, 1301, 1290, 1259, 1237.

【0246】参考例42

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例22で得られた化合物6.06g(18.8mmol)のジクロロメタン40ml溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド1滴次いでオキサリルクロリド3.0ml(34.5mmol)を加えて室温で50分間撹拌した。過剰の試薬及び溶媒を留去し、ジクロロメタン20mlを加えて得られる溶液を、氷冷下、参考例5の化合物4.12g(19.9mmol)及びピリジン5mlのジクロロメタン20ml溶液に加え、同温度で20分間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、2N塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣を無水メタノール200mlに溶解し、1.0Mナトリウムメトキシド/メタノール溶液2.0ml

(2.0mmol)を加えて室温で2.5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、メタノールを留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル250gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出するものを集め、7.80g(参考例41の化合物よりの収率88%)の目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84(3H, t, J=6Hz), 1.12-1.35(6H, m), 1.31(9H, s), 1.71-1.83(2H, m), 2.25-2.40(1H, br. s), 2.73(2H, d, J=8Hz), 3.53-3.65(1H, m), 3.81(3H, s), 3.86(3H, s), 4.66(2H, br. s), 6.94-6.99(3H, m), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.37-7.41(2H, m), 7.73-7.76(1H, m);

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1725, 1653, 1518, 1436, 1418, 1302, 1264, 1250, 1123, 1043.

【0247】参考例43

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)オクタンアミド

(i) N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-アセトキシメチル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例42で得られた化合物1.10g(2.34mmol)のトルエン10ml溶液に、ピリジン2.0ml、無水酢酸1.0ml(10.6mmol)及び、4-N,N-ジメチルアミノピリジン10mg(0.082mmol)を加えて室温で30分間撹拌した後、過剰の試薬及び溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、2N酢酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄

し、乾燥した後、溶媒を留去して、1.21g(定量的収率)の酢酸エステル誘導体を粘稠性油状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1725, 1651, 1613, 1514, 1462, 1377, 1300, 1229, 1123, 1042.

【0248】(ii) (i)の化合物をメタノール10mlに溶解し、10%パラジウム炭素触媒115mgを加え1気圧の水素雰囲気下、室温で2時間、さらに40℃で2時間激しく撹拌した。反応液を濾過して触媒を除き、濾液を濃縮して、1.11g(定量的収率)の目的化合物を粘稠性油状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1725, 1651, 1613, 1511, 1464, 1410, 1302, 1264, 1123, 1042.

【0249】参考例44a

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ホルミル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例42で得られた化合物3.45g(7.35mmol)の塩化メチレン40ml溶液に、二酸化マンガン粉末12.67g(14.6mmol)を加え、室温で10時間激しく撹拌した。反応液をセライトを用い濾過し、濾液を濃縮して2.97g(86%)の目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84(3H, t, J=6Hz), 1.10-1.34(6H, m), 1.29(9H, s), 1.75-1.86(2H, m), 2.68-2.83(2H, m), 3.66-3.77(1H, m), 3.86(3H, s), 3.91(3H, s), 7.03(1H, br. s), 7.39-7.47(4H, m), 7.76-7.90(2H, m), 9.94(1H, s);

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1725, 1692, 1651, 1603, 1519, 1463, 1301, 1262, 1123, 1038.

【0250】参考例44b

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ホルミル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナムド

参考例54aの化合物を用い、参考例44aと同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1723, 1692, 1651, 1603, 1580, 1518, 1505, 1464, 1387, 1366, 1302, 1254.

【0251】参考例44c

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ホルミル-2-メトキシフェニル)ヘキサナムド

参考例54bの化合物を用い、参考例44aと同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1723, 1692, 1651, 1605, 1578, 1520, 1462, 1420, 1302, 1261, 1123.

【0252】参考例45a

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-アセチル-2-メトキシフェニル)オ

## クタンアミド

(i) N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェニル]オクタンアミド

参考例44aで得られた化合物537mg(1.15mmol)のテトラヒドロフラン10ml溶液を-78℃に冷却し、0.95M臭化メチルマグネシウムテトラヒドロフラン溶液4.1ml(3.9mmol)を5分間で滴下した。同温度で1時間、0℃で90分間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル25gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:1~3:2)で溶出するものを集め、479mg(収率86%)のアルコール誘導体を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1653, 1612, 1517, 1463, 1412, 1302, 1250, 1123, 1042.

【0253】(ii) (i)の化合物466mg(0.964mmol)をジクロロメタン10mlに溶解させ、4Åモレキュラシーブ500mg及び、4-メチルモルホリン-4-オキシド185mg(1.58mmol)を加え室温で10分間攪拌した後、テトラプロピルアンモニウム過ルテナート34mg(0.097mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液をヘキサンで希釈した溶液を、シリカゲル25gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出するものを集め、456mg(収率98%)の目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1683, 1651, 1519, 1412, 1364, 1300, 1268, 1122, 1036.

【0254】参考例45b

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-メトキシ-4-プロピオニルフェニル)オクタンアミド

(i) N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)-2-メトキシフェニル]オクタンアミド

参考例44aで得られた化合物及びエチルマグネシウムブロミドを用い、参考例45a(i)と同様の方法によって、アルコール誘導体を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1653, 1612, 1517, 1463, 1411, 1302, 1249, 1123, 1041.

【0255】(ii) (i)で得られた化合物を用い、参考例45a(ii)と同様の方法によって、目的化合物をガラス状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1684, 1651, 1605, 1519, 1411, 1301, 1250, 1210, 1123.

【0256】参考例45c

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ブチリル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

(i) N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[4-(1-ヒドロキシブチル)-2-メトキシフェニル]オクタンアミド

参考例44aで得られた化合物及びプロピルマグネシウムブロミドを用い、参考例45a(i)と同様の方法によって、アルコール誘導体を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1653, 1612, 1518, 1464, 1412, 1302, 1250, 1123, 1041.

【0257】(ii) (i)で得られた化合物を用い、参考例45a(ii)と同様の方法によって、目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1683, 1651, 1519, 1464, 1411, 1301, 1249, 1199, 1122.

【0258】参考例45d

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ブチリル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナムド

参考例44bの化合物を用い、参考例45cと同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1680, 1651, 1605, 1572, 1518, 1464, 1437, 1410, 1366, 1302, 1250.

【0259】参考例45e

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-プロピオニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナムド

参考例44bの化合物及びエチルマグネシウムブロミドを用い、参考例45bと同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1723, 1682, 1653, 1605, 1572, 1520, 1462, 1412, 1302, 1252, 1123.

【0260】参考例46

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシ-5-メトキシイミノメチルフェニル)オクタンアミド

(i) N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシ-5-ホルミルフェニル)オクタンアミド

参考例17の化合物を用い、参考例6と同様の方法によってアミド誘導体を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3271, 1724, 1672, 1607, 1510, 1498, 1468, 1437, 1301, 1275, 1249, 1211, 1125, 1028.

【0261】(ii) (i)で得られた化合物313mg(0.630mmol)のピリジン3ml溶液に、氷冷下ヒドロキシルアミン塩酸塩50mg(0.72mmol)を加え同温度で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-ヘキサン(10:1)で希釈し、希釈液を1N

塩酸で数回、水で1回洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル10gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(3:1-3:2)で溶出し目的化合物252mg(収率78%)を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3285, 1724, 1663, 1610, 1504, 1467, 1438, 1300, 1269, 1248, 1208, 1125, 1033.

【0262】参考例47a及び47b

(-) -3-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタノイル]-4S-ベンジル-2-オキサゾリジノン(参考例47aの化合物)及び(+)-3-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタノイル]-4S-ベンジル-2-オキサゾリジノン(参考例47bの化合物)

参考例19で得られた化合物4.67g(17.5mmol)の塩化メチレン30ml溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド2滴、次いでオキサリクロリド3.0ml(34.5mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。過剰の試薬及び溶媒を留去し、残渣に塩化メチレン15mlを加えて溶解し酸塩化物の溶液を調製した。一方、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン3.13g(17.7mmol)のテトラヒドロフラン30ml溶液を-78℃に冷却し、1.6Mブチルリチウムヘキサン溶液11.1ml(17.8mmol)を10分間かけて滴下し、同温度で25分間撹拌した。このようにして得られた溶液に上記の酸塩化物の塩化メチレン溶液を10分間かけて滴下し、同温度で30分間、室温で30分間撹拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル250gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(3:7~1:2)で溶出し、より極性の低い分画から参考例47aの化合物を、より極性の高い分画から参考例47bの化合物を得、分離できなかった分画は、同じ方法でカラムクロマトグラフィーを2回くり返し、それぞれ、4.14g(収率48%)および、4.23g(収率49%)の目的物質とともに油状物質として得た。

参考例47aの化合物:

$[\alpha]_D^{25}$ : -39.1° (CHCl<sub>3</sub>, C=1.50);  
NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.86(3H, t, J=6Hz), 1.23-1.38(6H, m), 1.69-1.81(1H, m), 1.92-2.04(1H, m), 2.57(1H, dd, J=10Hz, 13Hz), 3.30(1H, dd, J=3Hz, 13Hz), 3.80(3H, s), 3.82(3H, s), 4.05-4.19(2H, m), 4.67-4.76(1H, m), 5.18(1H, t, J=7Hz), 6.46-6.50(2H, m), 7.14-7.33(6H, m);

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1784, 1698, 1613, 1507, 1457, 1383, 1295, 1210, 1079, 1038.

参考例47bの化合物:

$[\alpha]_D^{25}$ : +80.7° (CHCl<sub>3</sub>, C=1.06);  
NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.23-1.41(6H, m), 1.71-1.83(1H, m), 1.99-2.11(1H, m), 2.78(1H, dd, J=10Hz, 13Hz), 3.35(1H, dd, J=3Hz, 13Hz), 3.79(6H, s), 4.04-4.16(2H, m), 4.58-4.67(1H, m), 5.26(1H, t, J=7Hz), 6.43-6.49(2H, m), 7.18-7.36(6H, m);

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1784, 1698, 1613, 1507, 1457, 1381, 1293, 1210, 1098, 1038.

【0263】参考例48

(+)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタン酸

参考例38で得られた化合物1.27g(4.86mmol)のエチレングリコール6ml溶液に、水酸化カリウム1.00g(17.8mmol)を加え、2時間30分間窒素雰囲気下で加熱還流した。室温に冷却後、1N塩酸を加え酸性とし、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出するものを集め、1.19g(収率87%)の目的化合物を結晶として得た。

融点: 51~52°C (ペンタン);

$[\alpha]_D^{29}$ : +6.4° (CHCl<sub>3</sub>, C=1.08).

【0264】参考例49

(-)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタン酸

(i) (+)-2-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタノール

参考例47bの化合物を用い、参考例38(i)と同様の方法によって、アルコール誘導体を油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{26}$ : +13.2° (CHCl<sub>3</sub>, C=1.01).

【0265】(ii) (+)-2-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプチルシアニド

(i)で得られた化合物を用い、参考例38(ii)と同様の方法によって、ニトリル誘導体を油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{26}$ : +38.5° (CHCl<sub>3</sub>, C=1.01).

【0266】(iii) (ii)で得られた化合物を用い、参考例48と同様の方法によって、目的化合物を油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{25}$ : -6.5° (CHCl<sub>3</sub>, C=1.00).

【0267】参考例50a

3-[2-メトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メチルヘキサン酸 メチルエステル

参考例39bの化合物及び2-メトキシエチルプロミドを用い、参考例25a(i)と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 1738, 1612, 1585, 1506, 1466, 1452, 1421, 1367, 1288, 1261, 1201, 1163, 1126, 1066, 1036.

【0268】参考例50b

3-[2-メトキシ-4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-5-メチルヘキサン酸 メチルエステル  
参考例39bの化合物及び2-エトキシエチルプロミドを用い、参考例25a(i)と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 1738, 1612, 1585, 1506, 1464, 1452, 1421, 1367, 1288, 1261, 1201, 1163, 1122, 1066, 1038.

【0269】参考例51a

3-[2-メトキシ-4-[3-(プロピルスルホニル)プロピルオキシ]フェニル]ヘプタン酸  
参考例39aの化合物及び1, 3-ジプロモプロパンを用い、参考例25(i)と同様の方法によって3-[4-(3-プロモプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]ヘプタン酸メチルエステル(油状物質)を得、この化合物及びプロピルメルカプタンを用いることにより参考例31と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 3490, 3260, 1732, 1709, 1603, 1505, 1304, 1204, 1129, 1034.

【0270】参考例51b

3-[5-クロロ-2-メトキシ-4-(3-プロピルスルホニルプロピルオキシ)フェニル]ヘプタン酸  
参考例36bの化合物及び1, 3-ジプロモプロパンを用い、参考例25(i)と同様の方法によって3-[5-クロロ-2-メトキシ-4-(3-プロモプロピルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル(油状物質)を得、この化合物及びプロピルメルカプタンを用いることにより参考例31と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 3500, 3240, 1709, 1613, 1507, 1289, 1200, 1129, 1038, 970.

【0271】参考例52a

1-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルコール  
テトラブチルアンモニウムプロミド23.6g(73.1mmol)のテトラヒドロフラン50ml溶液に1.0Mイソブチルマグネシウムプロミド/テトラヒドロフラン溶液55ml(55mmol)を加え直ちにドライアイス-アセトン浴で冷却して参考例21の化合物10.25g(36.5mmol)のテトラヒドロフラン60ml溶液を30分間で滴下した。滴下後1.5時間で徐々に反応温度を室温に戻し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を終結させた。反応混合物よりエーテルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲル250gを用いる

カラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(3:1~2:1)で溶出し6.81g(収率57%)の目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 1615, 1586, 1505, 1464, 1420, 1368, 1254, 1190, 1158, 1096, 1042.

【0272】参考例52b

1-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メトキシフェニル)ブチルアルコール  
プロピルマグネシウムプロミドを用い、参考例52aと同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 1615, 1584, 1505, 1464, 1418, 1372, 1256, 1190, 1158, 1098, 1040.

【0273】参考例52c

1-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メトキシフェニル)-2-メチルプロピルアルコール  
イソプロピルマグネシウムクロリドを用い、参考例52aと同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 1615, 1584, 1505, 1464, 1420, 1368, 1256, 1190, 1158, 1094, 1040.

【0274】参考例53a

3-(4-アセトキシメチル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサン酸  
参考例52aの化合物を用い参考例22(ii)乃至(vi)と同様な方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 1740, 1709, 1615, 1582, 1509, 1464, 1422, 1381, 1366, 1260.

【0275】参考例53b

3-(4-アセトキシメチル-2-メトキシフェニル)ヘキサン酸  
参考例52bの化合物を用い、参考例22(ii)-22(vi)と同様な方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 1740, 1707, 1615, 1582, 1509, 1464, 1422, 1379, 1364, 1262, 1231.

【0276】参考例54a

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナムド  
参考例53aの化合物を用い、参考例42と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  : 1723, 1653, 1613, 1518, 1509, 1464, 1437, 1418, 1366, 1302, 1252.

【0277】参考例54b

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)



ル)-3-(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)ヘキサナムド

参考例53bの化合物を用い、参考例42を同様な方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1723, 1657, 1653, 1613, 1514, 1437, 1416, 1366, 1302, 1252, 1123。

【0278】参考例55

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルホニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド

参考例15dの化合物を用い、参考例6と同様な方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3256, 1724, 1653, 1517, 1493, 1404, 1303, 1264, 1140, 1124, 1032。

【0279】参考例56

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルホニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド

参考例15dの化合物を用い、参考例12と同様な方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 1741, 1652, 1518, 1493, 1466, 1403, 1305, 1247, 1140, 1031。

【0280】参考例57

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(2-メチル-1-オキソプロピル)フェニル]オクタンアミド

参考例44aの化合物及び塩化イソプロピルマグネシウムを用い参考例52aと同様なグリニヤール反応を行い、さらに参考例45(ii)と同様の反応を行って目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1682, 1651, 1605, 1572, 1520, 1464, 1437, 1412, 1366, 1300, 1254。

【0281】参考例58

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルホニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例15bの化合物を用い、参考例6と同様な方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1722, 1653, 1610, 1595, 1518, 1493, 1466, 1439, 1404, 1365, 1302, 1265, 1248, 1211, 1138, 1122, 1032。

【0282】参考例59

N-(2-tert-ブチル-5-カルボキシフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(1-オキソプロピル)フェニル]ヘキサナムド

参考例44cの化合物及びn-プロピルマグネシウムブロミドを用い参考例45a(i)と同様の反応を行いアルコール誘導体を得た。さらに得られたアルコール誘導体を用い参考例45a(ii)と同様な方法によって酸

化反応を行い目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1723, 1682, 1651, 1609, 1570, 1520, 1458, 1437, 1410, 1302, 1250, 1123。

【0283】参考例60

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(2-メチル-1-オキソプロピル)フェニル]ヘキサナムド

参考例44cの化合物を用い参考例52cと同様な方法によってアルコール誘導体を得、それをさらに参考例45(ii)と同様な方法によって酸化して目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1723, 1682, 1653, 1522, 1509, 1464, 1412, 1366, 1302, 1254, 1123。

【0284】参考例61

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-イソプロピルスルホニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例15bの化合物を用い、参考例12と同様な方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3267, 1741, 1653, 1518, 1493, 1466, 1403, 1305, 1247, 1140, 1031。

【0285】参考例62

(+)-N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド

氷冷した参考例48の化合物2.396g(8.55mmol)のジクロロメタン20ml溶液に、塩化オキサリル1.1ml(12.8mmol)と触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、直ちに室温に戻して1時間攪拌した。溶媒及び過剰の試薬を留去し酸塩化物を得た。このようにして得られた酸塩化物のジクロロメタン20ml溶液を、氷冷した参考例5の化合物1.722g(8.55mmol)とピリジン3.45ml(42.7mmol)のジクロロメタン20ml溶液に5分間で滴下した。滴下後反応温度を室温に戻し5時間攪拌し、氷水を加えて反応を停止させた。有機溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を2N塩酸、0.5N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル120gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(2:1~1:1)で溶出し3.85gの目的化合物を結晶として得た。

融点: 68~70°C(ヘキサン-ジイソプロピルエーテル);

$[\alpha]_D^{24}$ : +43.0°(CHCl<sub>3</sub>, C=1.01)。

【0286】参考例63

N-[2-tert-ブチル-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル]-3-(2-トリフルオロ

メチルフェニル) オクタンアミド

3-(2-トリフルオロメチルフェニル) オクタン酸を用い、参考例77と同様の方法によって目的物を泡状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2959, 2932, 2860, 1683, 1515, 1472, 1422, 1314, 1161, 1124, 1037, 839.

【0287】参考例64

N-[2-トープチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル) オクタンアミド

参考例63の化合物を用い、参考例81と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

融点: 147 ~ 147.5 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3608, 3461, 2961, 2933, 1683, 1518, 1314, 1161, 1125, 1037.

【0288】参考例65

N-(2-トープチル-5-ホルミルフェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル) オクタンアミド

参考例64の化合物560mg (1.3mmol)の塩化メチレン20ml溶液に二酸化マンガンを5.6gを加え、さらに室温で30分間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、二酸化マンガンを塩化メチレンで数回洗浄した。濾液と洗液を合わせ、溶媒を留去し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(2:1)で溶出し511mg (収率91%)を目的化合物として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3469, 2962, 2933, 1699, 1609, 1571, 1424, 1378, 1314, 1161, 1125, 1037.

【0289】参考例66

N-[2-トープチル-5-(トープチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル]-3-(2,3-ジメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例76(f)の化合物を用い、参考例77と同様の方法によって目的物を油状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2959, 2932, 2859, 1679, 1514, 1479, 1260, 1088, 1006.

【0290】参考例67

N-[2-トープチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(2,3-ジメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例66の化合物を用い、参考例64と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3427, 3259, 2961, 2934, 1678, 1514, 1479, 1274, 1080, 1006.

【0291】参考例68

N-(2-トープチル-5-ホルミルフェニル)-3-(2,3-ジメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例67の化合物を用い、参考例65と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2961, 2934, 1699, 1609, 1584, 1571, 1479, 1378, 1298, 1274, 1168, 1076, 1006.

【0292】参考例69

N-[2-トープチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,3-ジメトキシフェニル) オクタンアミド

5%油性水素化ナトリウム271mg (6.22mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド7ml懸濁液に氷冷下ジエチルホスホノ酢酸 エチルエステル1.23ml (6.22mmol)を3分間で滴下した。室温にもどし30分間攪拌し再び氷冷して参考例68で得られた化合物1.37g (3.11mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド6ml溶液を3分間で滴下した。室温で1時間30分間攪拌した後、酢酸メチルで希釈し水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をエタノール20mlに溶かし、10%-パラジウム-炭素触媒400mgを加え水素雰囲気下室温にて8時間攪拌した。セライトを用いて触媒を濾過した後溶媒を留去し残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(2:1)で溶出し目的化合物を1.56g (収率98%)を油状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2961, 2934, 1727, 1678, 1513, 1479, 1266, 1074, 1007.

【0293】参考例70

N-[2-トープチル-5-ホルミルフェニル]-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例78aで得られた化合物(3.10g、6.57mmol)をクロロホルム60mlに溶解し、二酸化マンガンを31.0gを加え1時間30分間攪拌した。セライトを用いて濾過し、二酸化マンガンをジクロロメタンで数回洗浄した。濾液と溶液を合わせ濃縮し得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出し、2.68g (収率87%)の目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2961, 2934, 1699, 1608, 1570, 1496, 1466, 1421, 1298, 1277, 1097, 1016.

【0294】参考例71

N-[2-トープチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例70の化合物を用いて参考例69と同様の方法を用いることにより目的化合物を無色泡状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2961, 2933, 170

3, 1640, 1496, 1466, 1419, 1297, 1276, 1181, 1097。

【0295】参考例72

N-[2-トープチル-5-ホルミルフェニル]-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド  
参考例78bの化合物を用いて参考例65と同様の方法を用いることにより目的化合物を泡状物質として得た。  
IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2963, 2935, 1700, 1610, 1568, 1499, 1468, 1423, 1300, 1280, 1093, 1014。

【0296】参考例73

N-[2-トープチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド  
参考例72の化合物を用いて参考例69と同様の方法を用いることにより目的化合物を無色泡状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2963, 2929, 1705, 1638, 1642, 1495, 1468, 1421, 1296, 1278, 1179, 1098。

【0297】参考例74

N-[2-トープチル-5-ホルミルフェニル]-3-(2, 6-ジメトキシフェニル)オクタンアミド  
参考例78cの化合物を用いて参考例65と同様の方法を用いることにより目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2934, 2870, 1710, 1675, 1478, 1432, 1420, 1275, 1074, 1003。

【0298】参考例75

N-[2-トープチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2, 6-ジメトキシフェニル)オクタンアミド  
参考例74の化合物を用いて参考例69と同様の方法を用いることにより目的化合物を無色油状物質として得た。

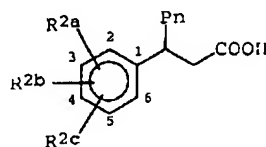
IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3408, 2960, 2933, 2861, 1728, 1676, 1593, 1474, 1374, 1114, 1041。

【0299】参考例76

参考例1~3の方法によってカルボン酸誘導体76a~76gを得た。

【0300】

【化20】



【0301】

【表6】

参考例 番号	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	融点(℃) (再結晶溶媒)	IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ ) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$
76a	2-OMe	3-OMe	4-OMe	油状物質	2960, 2933, 1741, 1709, 1601, 1496, 1466, 1276, 1097.
76b	2-OMe	4-OMe	5-OMe	39-41 (エーテル-ヘキサン)	2959, 2934, 1708, 1612, 1511, 1466, 1400, 1134, 860.
76c	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-3		H	油状物質	2959, 2931, 1741, 1709, 1474, 1456, 1283, 1090.
76d	2-OMe	H	6-OMe	74.5-75 (酢酸エチル-ヘキサン)	3518, 2959, 2933, 2860, 2841, 1706, 1593, 1474, 1437, 1117.
76e	2-OMe	H	H	41-43 (ヘキサン)	3516, 3107, 2959, 2931, 1741, 1708, 1494, 1465, 1290, 1032.
76f	2-OMe	3-OMe	H	油状物質	3088, 2959, 2933, 2860, 1709, 1585, 1479, 1432, 1074, 1006.
76g	2-OCH <sub>2</sub> O-3		H	52-52.5	2957, 2930, 1739, 1709, 1458, 1290, 1252, 1058, 940, 775, 730*.

上記表中、Meはメチル基を示し、Pnはペンチル基を示す。

【0302】参考例77

【0304】

【表7】

参考例 番 号	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>2d</sup>	融点 (°C) (再結晶溶媒)	I R スペクトル $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$ (測定溶媒)
(原料の参考例番号)						
7 7 a (76a)	2-OMe	3-OMe	4-OMe	H	油状物質	2958, 2932, 2859, 1676, 1495, 1465, 1420, 1260, 1097, 1016, 839 (CHCl <sub>3</sub> )
7 7 b (76b)	2-OMe	4-OMe	5-OMe	H	130-131 (酢酸エチルー ヘキサン)	2959, 2932, 2859, 1676, 1510, 1466, 1106, 839 (CHCl <sub>3</sub> )
7 7 c (76d)	2-OMe	6-OMe	H	H	油状物質	2959, 2931, 2859, 1732, 1675, 1593, 1474, 1114, 839 (CHCl <sub>3</sub> )

【0307】

【表8】

【化22】

参考例 番 号	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>2d</sup>	融点(℃) (再結晶溶媒)	I Rスペクトル $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$ (測定溶媒)
78a	2-OMe	3-OMe	4-OMe	H	油状物質	3607, 2960, 2934, 1676, 1600, 1495, 1466, 1097, 1016, 884, 829(CHCl <sub>3</sub> ).
78b	2-OMe	4-OMe	5-OMe	H	油状物質	3607, 3419, 2960, 2935, 1676, 1611, 1571, 1510, 1479, 1466, 1180, 827(CHCl <sub>3</sub> ).
78c	2-OMe	6-OMe	H	H	無色結晶 100-101 (ジクロロメタン- ヘキサン)	3607, 3409, 2960, 2933, 2873, 2861, 1675, 1593, 1474, 1367, 1114, 1098, 1039(CHCl <sub>3</sub> ).

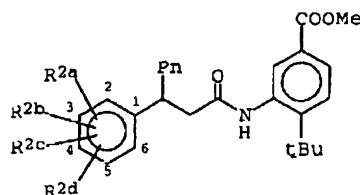
上記表中、t Buはターシャリーブチル基を示し、Me はメチル基を示し、P nはペンチル基を示す。

## 【0308】参考例79

参考例76で得た置換フェニルオクタン酸を用いて参考例6と同様の方法により目的物79a~79eを得た。

## 【0309】

## 【化23】



参考例 番 号 (原料の参考例番号)	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>2d</sup>	融点 (°C) (再結晶溶媒)	I R スペクトル $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup> (測定溶媒)
79a (76a)	2-OMe	3-OMe	4-OMe	H	泡状物質	3420, 2958, 2934, 1721, 1681, 1496, 1466, 1438, 1302, 1273, 1125, 1097, 1016.
79b (76b)	2-OMe	4-OMe	5-OMe	H	無色結晶 59.5-60.5 (エーテル- ヘキサン)	3252, 2955, 2931, 2857, 1724, 1651, 1511, 1302, 1207, 1123, 1036, 771.
79c (76c)	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-3	H	H	H	泡状物質	2957, 2932, 1721, 1686, 1470, 1439, 1302, 1270, 1126, 1068.
79d (76d)	2-OMe	6-OMe	H	H	泡状物質	3401, 2958, 2933, 1720, 1679, 1594, 1474, 1438, 1303, 1268, 1118.
79e (76e)	2-OMe	H	H	H	泡状物質	3425, 2958, 1721, 1682, 1493.

上記表中、tBuはターシャリーブチル基を示し、Meはメチル基を示し、Pnはペンチル基を示す。

## 【0311】参考例80

N-[2-*tert*-ブチル-5-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

参考例76gの化合物22.64g(85.7mmol)の塩化メチレン210ml溶液に、氷冷下触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えた後、さらにオキサリクロリド11.2ml(128mmol)を5分間で滴下した。反応温度を室温に戻しさらに1時間攪拌し、過剰の試薬及び溶媒を留去し酸塩化物を得た。一方、2-*tert*-ブチル-5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチルアニリン22.9g(78.0mmol)及びピリジン31.5ml(390mmol)の塩化メチレン200ml溶液に、氷冷下先に得た酸塩化物の塩化メチレン150ml溶液を20分間で滴下した。反応混

## 【0310】

## 【表9】

合物をさらに室温で16時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、希塩酸、飽和重曹水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:10)で溶出して目的化合物38.74g(収率92%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.08(6H, s), 0.84-0.86(3H, m), 0.93(9H, s), 1.13-1.32(6H, m), 1.26(9H, s), 1.63-1.84(2H, m), 2.70-2.79(2H, m), 3.26-3.41(1H, m), 4.65(2H, s), 5.89(1H, s), 5.93(1H, s), 6.66-6.82(3H, m), 6.98(1H, br. s), 7.10-7.18(1H, m), 7.28-7.31(2H, m);

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 1679, 1473, 1458, 1257, 1104, 1064, 939, 839.

## 【0312】参考例81

N-[2-*tert*-ブチル-5-ヒドロキシメチルフェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オク

## タンアミド

参考例80で得られた化合物38.74g (72mmol) のテトラヒドロフラン200ml溶液に、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液216ml (216mmol) と酢酸12.3ml (216mmol) の混合溶液を加え、室温で18時間撹拌した。溶媒を留去し残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去しヘキサン-エーテルで結晶化して目的化合物29.11g (収率95%) を結晶として得た。

融点 : 135 ~ 136 °C (酢酸エチル-ヘキサン) ;  
NMRスペクトル(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.84-0.89(3H, m), 1.12-1.34(6H, m), 1.27(9H, s), 1.57-1.80(3H, m), 2.69-2.79(2H, m), 3.30-3.37(1H, m), 4.60(2H, s), 5.91(1H, s), 5.94(1H, s), 6.69-6.80(3H, m), 7.00(1H, br. s), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.31-7.33(2H, m) ;  
IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3396, 3259, 2960, 1664, 1523, 1456, 1250, 1024, 729 .

## 【0313】参考例82

N-(2-tert-ブチル-5-ホルミルフェニル)-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド  
参考例81で得られた化合物6.00g (14.1mmol) のクロロホルム100ml溶液に二酸化マンガン60gを加え、さらに室温で30分間撹拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、二酸化マンガンを塩化メチレンで数回洗浄した。濾液と洗液を合わせ、溶媒を留去し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:5~1:2)で溶出し5.21g (収率87%) の目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.85-0.91(3H, m), 1.07-1.33(6H, m), 1.30(9H, s), 1.65-1.86(2H, m), 2.77(2H, d, J=7.5Hz), 3.32-3.41(1H, m), 5.92(1H, s), 5.95(1H, s), 6.69-6.83(3H, m), 7.05(1H, br. s), 7.48-7.51(1H, m), 7.63-7.65(1H, m), 7.88(1H, s), 9.90(1H, s) ;

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3474, 1699, 1608, 1571, 1478, 1458, 1258, 1063, 939, 830.

## 【0314】参考例83

(+)-N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド

参考例48の化合物2.396g (8.55mmol) のジクロロメタン20ml溶液に、氷冷下塩化オキサリル1.1ml (12.8mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド1滴を加えた。滴下後反応温度を室温に戻し同温度で1時間撹拌した。溶媒及び過剰の試薬を留去した後、残渣をジクロロメタン20mlに溶解させた。このようにして得られた酸塩化物を含む溶液を、氷冷した参考例5の化合物1.772g (8.55mmol)

1) とピリジン3.45ml (42.7mmol) のジクロロメタン20ml溶液に5分間で滴下した。反応温度を室温に戻し5時間撹拌した後、水を加えて反応を終結させた。有機溶媒を留去して得られる残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を2N塩酸、0.5N水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル120gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(2:1~1:1)で溶出して3.850g (収率96%) の目的化合物を結晶として得た。

融点 : 68~70°C (ヘキサン-ジイソプロピルエーテル) ;  
[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> : +43.0° (C=1.01, CHCl<sub>3</sub>).

## 【0315】参考例84

3-(4-ブチルスルホニル-2-メトキシフェニル)ヘプタン酸

(i) 2-メトキシ-4-ブチルチオ安息香酸ブチルエステル

2-メトキシ-4-メルカプト安息香酸5.30g (28.8mmol)、ブチルブロミド31ml (289mmol) 及び炭酸カリウム20.2g (145mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド40ml懸濁液を50°Cで1時間15分撹拌した。有機溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加え酢酸エチル-ヘキサン

(1:1)で抽出した。抽出後を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル150gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出し少量の不純物を含む目的化合物を得た。これを再度同一条件でのクロマトグラフィーにより精製しジアルキル誘導体5.89g (収率69%) を油状物質として得た。

(ii) 2-メトキシ-4-ブチルスルホニル安息香酸ブチルエステル

(i) で得られた化合物5.88g (19.8mmol) のジクロロメタン30ml溶液に、飽和重曹水10ml及び水10mlを加え、氷冷して80%m-クロロ過安息香酸8.80g (40.8mmol) を5分間で加えた。同温度で15分間、室温に戻して30分間撹拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、過剰の過酸化物を除き、有機溶媒を留去した。残渣より酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水、食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去して得られ残渣をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(4:1~2:1)で溶出してスルホン誘導体6.67g (定量的収率) を油状物質として得た。

(iii) 2-メトキシ-4-ブチルスルホニルベンズアルデヒド

(ii) で得られた化合物6.65g (20.2mmol)

1) のテトラヒドロフラン溶液50mlを、氷冷した水素化リチウムアルミニウム1.15g (30.3mmol) のテトラヒドロフラン20ml懸濁液に内温が10℃以下になるようにして30分間で加えた。同温度で10分間さらに攪拌した後水1.1mlを加え反応を終結させ、さらに15%水酸化ナトリウム1.1ml及び水3.4mlを加えた。セライトを用い反応混合物を濾過し、沈殿をテトラヒドロフランで洗浄した。濾液と洗液を合わせ溶媒を留去した。残渣をシリカゲル150gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(1:1)で溶出しアルコール誘導体4.03g (収率77%)を粘稠物質として得た。このようにして得られたアルコール誘導体4.00g (15.5mmol) のジクロロメタン30ml溶液に二酸化マンガン25.0g (288mmol)を加え、2.5時間攪拌した。反応混合物をセライトを用い濾過し、マンガン化合物を酢酸エチルで洗浄した。洗液と濾液を合わせ溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し2.29g (収率58%)のアルデヒド誘導体を得た。

融点 : 95.5~96.5℃ ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1694, 1601, 1485, 1404, 1393, 1298, 1258, 1183, 1136, 1020.

【0316】(iv) 3-(4-ブチルスルホニル-2-メトキシフェニル)ヘプタン酸

(iii) で得られた化合物及びグリニャール試薬としてベンチルマグネシウムブロミドのかわりにブチルマグネシウムブロミドを用い、参考例1~3と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\text{cm}^{-1}$  : 1723, 1702, 1595, 1464, 1401, 1287, 1244, 1144, 1106, 1077, 1032.

【0317】参考例85

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルホニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド

参考例84の化合物を用い、参考例12と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3265, 1741, 1652, 1518, 1495, 1404, 1298, 1247, 1142, 1031.

【0318】参考例86

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ホルミル-1-メチルエチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド

N-[2-tert-ブチル-5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド [特開平8-32521

8号公報の実施例75に記載の化合物] 458mg (0.947mmol) のアセトニトリル2ml溶液に四塩化炭素2ml及び水3mlを加え、氷冷下過ヨウ素酸ナトリウム427mg (2.00mmol) 及び三塩化ルテニウム水和物4.8mgを加えて同温度で1時間、さらに室温にして14時間攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し泡状物質として目的化合物291mg (収率64%)を得た。

IRスペクトル(film)  $\text{cm}^{-1}$  : 1729, 1651, 1613, 1507, 1289, 1260, 1208, 1158, 1038, 832.

【0319】参考例87

3-(4-プロピルスルホニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサン酸

2-メトキシ-4-メルカプト安息香酸及びハロゲン化アルキルとしてn-プロピルブロミドを用い参考例84(i)と同様の方法により2-メトキシ-4-プロピルチオ安息香酸 プロピル エステルを得た。このエステル誘導体を用い参考例84(ii)と同様の方法によりm-クロロ過安息香酸で酸化して2-メトキシ-4-プロピルスルホニル安息香酸 プロピルエステルを得た。このようにして得られたスルホン誘導体を参考例84(iii)と同様の方法により水素化リチウムアルミニウムで還元した後、二酸化マンガで酸化して2-メトキシ-4-プロピルスルホニルベンズアルデヒドを得た。このベンズアルデヒド誘導体及びグリニャール試薬としてブチルマグネシウムブロミドのかわりにイソブチルマグネシウムブロミドを用い参考例84(iv)と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

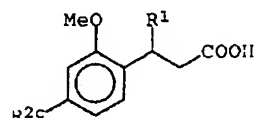
IRスペクトル(Neat)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1709, 1595, 1576, 1493, 1466, 1404, 1368, 1308, 1248, 1142.

【0320】参考例88-98

参考例87と同様の方法により2-メトキシ-4-メルカプト安息香酸、対応するハロゲン化アルキル及び対応するグリニャール試薬を用い参考例88-98の化合物を得た。

【0321】

【化24】



【0322】

【表10】

参考例 番号	R <sup>2c</sup>	R <sup>1</sup>	形状 IRスペクトル(liq film) $\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$
-----------	-----------------	----------------	---

8 8	PrSO <sub>2</sub>	Bu	油状物質 1709, 1595, 1493, 1464, 1404, 1310, 1248, 1142, 1092, 1032.
8 9	BuSO <sub>2</sub>	Pn	油状物質 3240, 1732, 1709, 1595, 1493, 1464, 1404, 1300, 1248, 1142, 1032.
9 0	BuSO <sub>2</sub>	i Bu	油状物質 3245, 1734, 1709, 1595, 1493, 1466, 1404, 1300, 1248, 1144, 1032.
9 1	BuSO <sub>2</sub>	Pr	油状物質 3240, 1732, 1709, 1595, 1493, 1464, 1404, 1300, 1248, 1142, 1032.
9 2	PrSO <sub>2</sub>	Pn	油状物質 1734, 1707, 1595, 1576, 1493, 1464, 1460, 1404, 1307, 1249, 1142.
9 3	PrSO <sub>2</sub>	Hx	油状物質 1705, 1595, 1576, 1491, 1458, 1404, 1310, 1248, 1142, 1032.
9 4	BuSO <sub>2</sub>	Hp	油状物質 3248, 1730, 1709, 1595, 1493, 1464, 1404, 1302, 1248, 1142, 1032.
9 5	i BuSO <sub>2</sub>	i Bu	油状物質 1732, 1711, 1595, 1576, 1493, 1466, 1404, 1369, 1302, 1250, 1169, 1144, 1092, 1032.
9 6	i BuSO <sub>2</sub>	Bu	油状物質 1709, 1595, 1493, 1466, 1404, 1371, 1302, 1248, 1144, 1092, 1032.
9 7	i BuSO <sub>2</sub>	Pn	油状物質 1709, 1595, 1576, 1493, 1466, 1404, 1371, 1302, 1248, 1169, 1144, 1092, 1032.
9 8	PrSO <sub>2</sub>	Oc	油状物質 1734, 1701, 1595, 1578, 1493, 1 4 5 8, 1 4 0 6, 1 3 1 4, 1 2 4 6, 1 1 2 7.

上記表中、Buはブチル基を示し、i Buはイソブチル基を示し、Hpはヘプチル基を示し、Hxはヘキシル基を示し、Ocはオクチル基を示し、Pnはペンチル基を示し、Prはプロピル基を示す。

【0323】参考例99

3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)デカン酸

2-メトキシ-4-メルカプト安息香酸及びハロゲン化アルキルとしてヨウ化エチルを用い参考例84(i)と同様の方法により2-メトキシ-4-エチルチオ安息香酸 エチルエステルを得た。このエステル誘導体を用い参考例21(i)と同様の方法により水素化リチウムアルミニウムで還元した後、参考例22(ii)と同様の方法により酸化して2-メトキシ-4-エチルチオベン



ズアルデヒドを得た。このベンズアルデヒド誘導体を用い参考例84(i v)と同様の方法によりグリニヤール試薬としてn-ヘプチルマグネシウムブロミドを用い目的化合物を油状物質として得た。

I Rスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1707, 1595, 1568, 1493, 1462, 1399, 1242, 1132, 1035, 882。

#### 【0324】参考例100

3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)ヘプタン酸

参考例99の合成中間体である2-メトキシ-4-エチルチオベンズアルデヒドを用い参考例84(i v)と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

I Rスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1707, 1595, 1565, 1493, 1462, 1399, 1247, 1133, 1036, 880。

#### 【0325】参考例101

3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)オクタン酸

参考例100の化合物の合成中間体である2-メトキシ-4-エチルチオベンズアルデヒド及び対応するグリニヤール試薬としてブチルマグネシウムブロミドのかわりにペンチルマグネシウムブロミドを用い参考例84(i v)と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

I Rスペクトル(liquid film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1707, 1595, 1565, 1493, 1462, 1399, 1242, 1133, 1036, 880。

#### 【0326】参考例102

N-(2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド

参考例100で得られた3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)ヘプタン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物をアモルファスとして得た。

I Rスペクトル(melted film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3245, 1742, 1651, 1595, 1564, 1520, 1493, 1242, 1160, 1036。

#### 【0327】参考例103

N-(2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例101で得られた3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)オクタン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物をアモルファスとして得た。

I Rスペクトル(melted film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3260, 1739, 1651, 1595, 1565, 1520, 1497, 1242, 1160, 1035。

#### 【0328】参考例104

N-(2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナミド参考例8

7で得られた3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナ酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を泡状物質として得た。

I Rスペクトル(film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1740, 1653, 1518, 1495, 1466, 1404, 1366, 1312, 1293, 1248, 1142。

#### 【0329】参考例105

N-(2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド

参考例88で得られた3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を泡状物質として得た。

I Rスペクトル(film)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 1738, 1655, 1518, 1493, 1464, 1404, 1310, 1293, 1248, 1142。

#### 【0330】参考例106

N-(2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例89で得られた3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を泡状物質として得た。

I Rスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3264, 1741, 1652, 1518, 1495, 1466, 1404, 1298, 1247, 1143, 1031。

#### 【0331】参考例107

N-(2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナミド参考例90

で得られた3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナ酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を泡状物質として得た。

I Rスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3266, 1741, 1653, 1518, 1495, 1467, 1404, 1298, 1248, 1143, 1031。

#### 【0332】参考例108

N-(2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘキサナミド

参考例91で得られた3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘキサナ酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を泡状物質として得た。

I Rスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3266, 1740, 1652, 1518, 1495, 1466, 1404, 1298, 1248, 1143, 1031。

#### 【0333】参考例109

N-(2-ト-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例92で得られた3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(Neat)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1740, 1653, 1518, 1495, 1464, 1404, 1310, 1248, 1142, 1030.

【0334】参考例110

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ノナンアミド

参考例93で得られた3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ノナン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1740, 1653, 1518, 1495, 1464, 1404, 1366, 1310, 1248, 1142.

【0335】参考例111

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)デカンアミド

参考例94で得られた3-(4-ブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)デカン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3266, 1740, 1651, 1518, 1464, 1404, 1310, 1248, 1412, 1030.

【0336】参考例112

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサナミド

参考例95で得られた3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)-5-メチルヘキサン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1661, 1514, 1493, 1466, 1404, 1365, 1302, 1248, 1144, 1092, 1032.

【0337】参考例113

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド

参考例96で得られた3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1657, 1516, 1493, 1466, 1404, 1365, 1304, 1248, 1144, 1092, 1032.

【0338】参考例114

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチル

フェニル)-3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例97で得られた3-(4-イソブチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1661, 1516, 1493, 1466, 1404, 1365, 1304, 1248, 1144, 1092, 1032.

【0339】参考例115

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ウンデカンアミド

参考例98で得られた3-(4-プロピルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ウンデカン酸及び参考例11の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 1736, 1655, 1595, 1522, 1404, 1308, 1242, 1140, 1090, 1030.

【0340】参考例116

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)デカンアミド

参考例99で得られた3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)デカン酸及び参考例5の化合物を用い参考例6と同様の方法により目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3240, 1725, 1651, 1522, 1493, 1462, 1437, 1401, 1302, 1244, 1123.

【0341】参考例117

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-エチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミド

参考例102で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)ヘプタンアミドを用い参考例84(i i)と同様の方法によりm-クロロ過安息香酸で酸化して目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3266, 1740, 1654, 1517, 1495, 1404, 1308, 1248, 1143, 1030.

【0342】参考例118

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-エチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例103で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルメチルフェニル)-3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)オクタンアミドを用い参考例84(i i)と同様の方法によりm-クロロ過安息香酸で酸化して目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3267, 1740, 1653, 1517, 1495, 1404, 1309, 1248, 1143, 1030.

#### 【0343】参考例119

N-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-エチルスルフォニル-2-メトキシフェニル)デカンアミド

参考例116で得られたN-(2-tert-ブチル-5-メトキシカルボニルフェニル)-3-(4-エチルチオ-2-メトキシフェニル)デカンアミドを用い参考例84(ii)と同様の方法によりm-クロロ過安息香酸で酸化して目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  : 3425, 3249, 1724, 1651, 1405, 1304, 1248, 1143, 1123, 1031.

#### 【0344】試験例

##### アポA-I増強作用

細胞 : Hep G2細胞を、ウシ胎児血清(Fetal calf serum: FCS)含有 Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM、日水製薬株式会社)に、細胞の最終濃度が $1.5 \times 10^5$  個/mlとなるように懸濁した。細胞懸濁液を96穴細胞培養プレートに、 $200 \mu\text{l}$ /穴で接種し(最終濃度 $3 \times 10^4$  個/穴)、5%二酸化炭素環境下、 $37^\circ\text{C}$ で48時間培養した。細胞をDMEM培地で1回洗浄した後、DMEM( $200 \mu\text{l}$ )およびジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させた被検化合物( $2 \mu\text{l}$ )をそれぞれ添加し、5%二酸化炭素環境下、 $37^\circ\text{C}$ で24時間培養した(最終濃度1% DMSO)。対照群にはDMSOのみを添加した。

"サンドイッチ"-タイプ・エンザイム-リンクト・イムノソルベント・アッセイ["Sandwich"-type enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)] : 培養上清中に含まれるアポA-I量を、クリニカル・ケミストリー、第31巻、第247頁(1985年)[Clin. Chem., 31, 247(1985).]に記載のJ. Buryらの方法を一部改変し、サンドイッチELISA法を用いて定量した。一次抗体として抗ヒトアポA-Iポリクローナル抗体(Calbiochem社)を、二次抗体としてHorseradish peroxidase(HRP)標識抗ヒトアポA-Iポリクローナル抗体(The Binding Site社)を使用した。ポリスチレン製の96Well ELISA plates(Corning社)に、phosphate buffered saline(PBS)により2000倍希釈した一次抗体を $100 \mu\text{l}$ 加え(最終濃度 $1.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ )、 $4^\circ\text{C}$ で16時

間静置した。 $0.45\%$ (w/v) Tween 20含有PBS(T-PBS)で6回洗浄した後、 $0.1\%$ (w/v)牛血清アルブミン含有T-PBS(ブロッキングバッファー)を添加し、 $37^\circ\text{C}$ で2時間静置した。T-PBSで6回洗浄した後、培養上清を $100 \mu\text{l}$ 添加し、 $37^\circ\text{C}$ で1時間静置した。培養上清を除去し、T-PBSで6回洗浄した後、ブロッキングバッファーを用いて2000倍希釈した二次抗体を $100 \mu\text{l}$ 添加し、 $37^\circ\text{C}$ で1時間静置した。T-PBSで6回洗浄した後、ATBS<sup>R</sup>(Boehringer Mannheim Biochemica)を発色基質として添加し、アポA-Iに結合した二次抗体のHRP活性を、マイクロプレートリーダー( $405 \text{nm}$ )を用いて測定した。同様の操作により、ヒトアポA-I精製蛋白(Alpha Biomedical Laboratories社)を用いて標準曲線を作成し、培養上清中に含まれるアポA-I濃度を算出した。被検化合物のアポA-I増強作用は、対照群のアポA-I濃度に対する比率(% of control)で示した。その結果、本発明の化合物は優れたアポA-I増強作用を示し、特に実施例1の化合物は、 $1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ でコントロールに比べて41%のアポA-I増強作用を示した。

#### 【0345】製剤例1

##### ハードカプセル剤

50mgの粉末状の実施例1の化合物、128.7mgのラクトース、70mgのセルロース及び1.3mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

##### 製剤例2

##### 錠剤

50mgの粉末状の実施例1の化合物、124mgのラクトース、25mgのセルロース及び1mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

#### 【0346】

【発明の効果】本発明のカルボン酸誘導体(I)は、優れたアポA-I分泌促進作用を有し、優れた経口吸収性を示し、且つ、毒性も弱いので、心筋梗塞等の動脈硬化性疾患に対する治療薬或は予防薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 07 C 235/38

C 07 C 235/38

251/48

251/48

275/42

275/42

317/18

317/18

317/22	317/22
317/44	317/44
323/12	323/12
323/44	323/44
323/62	323/62
C O 7 D 317/58	C O 7 D 317/58
319/18	319/18

(72)発明者 古賀 貞一郎  
東京都品川区広町 1 丁目 2 番 58 号 三共株  
式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**